

ERGEBNISSE VON SENSIBILITÄTSPRÜFUNGEN BEI
TUBERKULOSE-BAKTERIEN
IM ZENTRALE KRAKENHAUS GAUTING
MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
ELEKTRONISCHEN DATENVERARBEITUNG

Renate Hinkmann

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556029_0045

AUS DEM ZENTRALEKRANKENHAUS GAUTING
DER LANDESVERSICHERUNGSANSTALT OBERBAYERN

Chefarzt: Obermedizinaldirektor Professor Dr. med. H. Blaha

ERGEBNISSE VON SENSIBILITÄTSPRÜFUNGEN BEI
TUBERKULOSE-BAKTERIEN
IM ZENTRALEKRANKENHAUS GAUTING
MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
ELEKTRONISCHEN DATENVERARBEITUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Renate Hinkmann
aus Fröndenberg

München 1973

Referent: Professor Dr. H. Blaha
Korreferent: Priv. Doz. Dr. H. Metz
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 11. 1973



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Zur Definition des Resistenzbegriffes	6
3. Material und Methode	
1. Zur Methodik der Resistenzbestimmungen	11
2. Anwendung von Datenverarbeitung	
1. Datenerfassung an Hand des Lochbelegs	17
2. Das Computerprogramm	23
4. Ergebnisse	
1. Abbildung der Computerlisten	29
2. Alters- und Geschlechtsverteilung	45
3. Allgemeine Übersicht der Ergebnisse von Resistenzbestimmungen	48
4. Verteilung der Resistenzen auf die Medikamente	48
5. Resistenzergebnisse bei Erstheilverfahren	50
6. Resistenzergebnisse bei Mehrfachheilverfahren	52
7. Ausdehnung des Krankheitsprozesses und Unter- teilung in kavernöse und nicht kavernöse Prozesse unter Zugrundelegung der Röntgenbefunde bei der Aufnahme und ihre Beziehung zur Resistenz	56
8. Lokalisation der Tuberkulose und ihre Beziehung zur Resistenz	56
9. Resistenz und Typenbestimmung	57
10. Änderung der Resistenzergebnisse während der aktuellen Behandlung	57
11. Einfluß der Chemoresistenz auf die Therapie- ergebnisse	60
5. Diskussion	
1. Anwendung von Datenverarbeitung	
1. Datenerfassung	64
2. Programmierung der Datenanalyse	66
2. Ergebnisse	67
6. Zusammenfassung	75
7. Literaturverzeichnis	76

1. EINLEITUNG

Ein so erfahrener Pneumologe wie CROFTON (15) äußert sich im März 1969 über die bakterielle Resistenz wie folgt:

"Wenn eine adäquate, gute Chemotherapie durchgeführt wird, dann sollte es eine erworbene Resistenz gegenüber Tuberkuloseheilmitteln nicht geben."

Weiter spricht er davon, daß er zum Problem der Behandlung der resistenten Keime nicht sehr viel sagen könne, weil seine persönliche Erfahrung nur begrenzt sei. Das Resistenzproblem besteht kaum an Plätzen unter Bedingungen, wo innerhalb und außerhalb der Krankenanstalt eine gute Behandlung durchgeführt wird.

Den begrenzten Erfahrungen an anderen Plätzen steht eine wohl sehr reiche Erfahrungsmöglichkeit in unserem Krankenhaus gegenüber. Seit 1966/67 verfügt das Zentralkrankenhaus Gauting der Landesversicherungsanstalt Oberbayern über die äußeren Möglichkeiten, in ausreichender Zahl und mit zuverlässiger Qualität Resistenzbestimmungen als Führungsmittel bei der Therapie der Tuberkulose vorzunehmen. Eine nicht unerhebliche Zahl von Arbeiten bzw. von Vorträgen zu diesem Thema ist aus dem Zentralkrankenhaus Gauting erschienen: An die Mitteilungen auf dem Deutschen Tuberkulosekongreß 1970 von URBANCZIK, PETERSEN und BLAHA (55), BLAHA und CUJNIK (3) sei erinnert. Teils hatten die Beiträge Studiencharakter, so der Beitrag von URBANCZIK et al. (55), zum anderen handelt es sich um Übersichten zur Bedeutung der Laboratoriumsdiagnostik bei der Führung der Tuberkulosebehandlung und schließlich um methodische Fragen, so der Beitrag von BLAHA und CUJNIK (3). Die-

selben Autoren haben über ihre Erfahrungen auch in Moskau auf der XXI. Konferenz der Internationalen Union gegen die Tuberkulose (IUAT) berichtet.

Es soll daher nicht Aufgabe einer Dissertation bzw. einer Überprüfung der klinischen Routine sein, auf das Grundsätzliche der Resistenzverhältnisse einzugehen. Immerhin sollen unsere Vorstellungen zur Bedeutung des Resistenzproblems kurz umrissen werden:

1. Die Empfindlichkeitsprüfung (Resistenzbestimmung) ist ein wichtiges Mittel für die Führung der klinischen Behandlung (37). Das Resistenzproblem ist entscheidend als individualmedizinisches Problem.
2. Das Resistenzproblem ist ein epidemiologisches Problem. Für die Epidemiologie der Tuberkulose ist die Häufigkeit von Primärresistenzen ein entscheidender Faktor. G. URBANCZIK (54) hat ebenso wie K. F. PETERSEN (38) auf die Bedeutung der medikamentösen Therapie als epidemiologischen Faktor hingewiesen: Von der Zahl erworbener Resistenzen hängt mit Wahrscheinlichkeit auch die Häufigkeit der Primärresistenzen ab: "Primärresistenz als übertragene Sekundärresistenz."
3. Das Resistenzproblem ist auch ein standespolitisches Problem. Eine hohe Zahl von Sekundärresistenzen in einer Bevölkerung läßt auf unzureichende Kenntnisse des Ärztestandes schließen.
4. Die Häufigkeit erworbener Resistenzen ist schließlich ein Gradmesser des sozialen und des Bildungsstandards. Resistenzen werden besonders dort häufig auftreten, wo die Einnahme von Medikamenten nicht von genügender Aufklärung begleitet

ist oder die Aufklärungsmöglichkeiten gering sind.

Um zur Frage der Resistenzentwicklung Stellung nehmen zu können, ist eine überwachte Einnahme der Medikamente Voraussetzung. Das Unverständnis gegenüber der Notwendigkeit der Behandlung in einer Krankheit, die keinerlei Beschwerden macht, einer Therapie, die die Krankheitssymptome innerhalb weniger Wochen völlig nimmt, ist weit verbreitet. Hier geben Anweisungen des Zentralkrankenhauses Gauting immerhin hohe Wahrscheinlichkeit einer überwachten Medikamenteneinnahme (2). Die überwachte Medikamenteneinnahme in der Klinik hat ihre Entsprechung in der intermittierenden überwachten ambulanten Behandlung. Es erscheint verwunderlich, daß die überwachte ambulante Behandlung mit intermittierenden Dosen sich nicht mehr durchgesetzt hat. E. DISSMANN (19) hat auf die Unsicherheit der ambulanten Behandlung ebenso hingewiesen wie H. BLAHA, W. MÜLLER und H. GÖTTINGER (5).

Zur Bedeutung des Resistenzproblems ist vor allem auf die Behandlung alter Tuberkulosen hinzuweisen. Das Chronikerproblem spielt in Deutschland offensichtlich eine ganz erhebliche Rolle, wenn auch durch das Absterben der Patienten mit chronischer Tuberkulose eine gewisse Besserung einzutreten scheint (58). Zur Frage der Chemoresistenz und der Tuberkulosebehandlung einschließlich chronischer, polyresistenter Tuberkulosefälle gibt es eine kaum noch überschaubare Menge an Literatur. Im Jahre 1887 erschien erstmals von KOSSIAKOFF (27) eine Arbeit über die "Resistenz", in der er sich mit der Eigenschaft von Mikroben, sich an das antiseptische Milieu "anzupassen", beschäftigte. Er stellte auch die Frage nach der gekreuzten Resistenz und unternahm entsprechende Versuche. Die schrittweise Erkenntnis des Wesens und der Bedeutung einer antimykobakteriell-

len Resistenz beschreibt CROFTON 1957 (13). In den letzten 15 Jahren häuften sich die Arbeiten über die Resistenz, speziell auf dem Gebiet der Tuberkulose; sie ist zu einem zentralen Problem der Tuberkulosebekämpfung geworden.

Zum gegenwärtigen Stand der Chemotherapie und der Bedeutung der Chemoresistenz ist auf die Referate von H. EULE (20) und E. JANCIK (25) zu verweisen. Arbeiten von CROFTON (1970) (14) und JANCIK 1966 (26) sind hierbei genannt. RADENBACH (42) teilt 1968 mit, daß im Krankenhaus Heckeshorn, Berlin, zwei Drittel aller Vorbehandelten eine Resistenz gegen ein oder mehrere Tuberkulosemittel aufwiesen, davon 40 % doppelresistente Bakterienpopulationen. In der DDR erwähnt H. EULE (18) 1964 und 1965 bei 515 Wiederholungsbehandlungen 51 % Resistenzen, dabei zeigten 10 % der Aufnahmen mit Bakterienausscheidung Mehrfachresistenzen. B. URBANCZIK (53) konnte 1969 mitteilen, daß ein Rückgang der Resistenzhäufigkeit gegen Isoniazid von 1964 mit 43,8 % auf 26,4 % 1966 eingetreten sei. Auf die große epidemiologische Bedeutung der exakten Erstbehandlung ist besonders hinzuweisen. BLAHA und CUJNIK (4) haben auf der XXI. Konferenz der IUAT in Moskau dafür plädiert, die "Standardbehandlung" der frischen Tuberkulose mit Streptomycin, Rifampicin und Isoniazid durchzuführen, um in jedem Falle eine hochwirksame Doppelkombination zu haben. Welch große Bedeutung der Resistenzprüfung bei der Führung der Chemotherapie zukommt, zeigt TRNKA (52) in seinem Bericht "Probleme der Resistenz".

In der vorliegenden Arbeit werden Ergebnisse von Resistenzbestimmungen aus den Jahren 1969/70 dargelegt. Es soll dabei eine Übersicht gegeben werden über die Resistenzverhältnisse in einem Süddeutschen Großkrankenhaus zur Behandlung der Tuberkulose. Es handelt sich insgesamt um 2899 Resistenzbestim-

mungen, die im Institut für Laboratoriumsdiagnostik der Landesversicherungsanstalt Oberbayern im Zentralkrankenhaus Gauting (Leiter: Prof. Dr. K.F. PETERSEN) durchgeführt wurden. Weiterhin soll diese Untersuchung als Vorarbeit für die Einführung eines Resistenzregisters gelten. Da die Zahl der Kranken mit primärer und sekundärer Resistenz wichtige epidemiologische Parameter darstellen, wäre eine Registrierung dieser Kranken notwendig. Sie wäre auch deshalb wichtig und aufschlußreich, weil die Häufigkeit der sekundären Resistenz ein guter Indikator für die Qualität und Intensität der chemotherapeutischen Praxis ist. G. URBANCZIK (54) weist hier auf eine Reihe von Beobachtungen hin, welche zeigen, wie mit zunehmender Qualität der Therapie die Inzidenz der sekundären Resistenzen kontinuierlich abnimmt. Die elektronische Datenverarbeitung würde es uns ermöglichen, die nötigen Daten schnell verfügbar zu machen und damit eine Übersicht über zukünftige Entwicklungen zu gewinnen.

2. ZUR DEFINITION DES RESISTENZBEGRIFFES

Angeichts der Schwierigkeit, präzise klinische Definitionen für den Begriff der Resistenz zu geben, entschied man sich für eine bakteriologische Definition in der von MITCHISON 1962 (33) vorgeschlagenen Formulierung:

"Als chemoresistent werden Tuberkelbakterien definiert, wenn sie eine Sensibilitätsminderung aufweisen, die ausreichend ist, um sie mit hinreichender Sicherheit von einem Kollektiv von Wildstämmen des humanen Typs zu unterscheiden, welche mit dem betreffenden Mittel keinen Kontakt gehabt haben."

Eine derartige Definition setzt voraus, daß die Variation der Sensibilität empfindlicher Stämme gegenüber allen antibakteriellen Mitteln gering ist. Für die meisten Antituberkulosemittel liegen Beweise dafür vor, daß eine verminderte klinische Wirksamkeit zu erwarten ist, wenn die bakteriologisch definierte Resistenz im Laboratorium nachgewiesen wird.

Die Theorie der Tuberkulosebehandlung geht davon aus, daß die Resistenz durch Selektion der immer vorhandenen resistenten Populationsanteile unter dem Selektionsdruck der in wirksamer Konzentration vorhandenen Medikamente entsteht.

Betrachten wir das Problem zunächst von der Seite des Erregers. Will man den Begriff der Resistenz unterteilen, gibt es einmal die natürliche Resistenz. Sie bezeichnet den Zustand, in dem sich eine Bakterienpopulation befindet, wenn sie mit dem betreffenden Medikament noch keinen Kontakt gehabt hat. In jeder Bakterienpopulation gibt es resistente Anteile, die durch Mutation entstanden sind. Inwieweit die so definierte natürliche

Resistenz klinisch relevant ist, hängt nur ab von der Größe des resistenten Populationsanteils. Klinisch bedeutsam ist z. B. die natürliche Resistenz des *Mycobakterium bovis* gegenüber Pyrazinamid sowie die meist mehrfachen Resistenzen bei den sogenannten atypischen Mycobakterien, z. B. bei den Angehörigen der Aviumgruppe.

Die Stämme, die noch nie mit einem Medikament in Berührung gekommen sind, werden auch als "Wildstämme" bezeichnet. In Analogie zu diesem Begriff könnte man nach BLAHA (7) die natürliche Resistenz auch als "Wildresistenz" bezeichnen.

Die natürliche Resistenz ist also eine genetisch fixierte Rassen- oder Spezieseseigenschaft (57). Alle anderen Resistenzen sind, vom Erreger her gesehen, erworbene Resistenzen, d. h. durch Selektion dieser resistenten Mutanten entstanden.

Aus der Perspektive der Therapie ist jedoch eine weitere Unterscheidung zweckmäßig. Zeigt sich eine Resistenz zu Beginn der Erstbehandlung, sprechen wir zunächst von initialer Resistenz. Sie umfaßt

1. die natürliche Resistenz
2. die Primärresistenz: Resistenz auf Grund einer Infektion mit resistenten Keimen, die ihre Sensibilitätsminderung in einem anderen Organismus erworben haben, also übertragene Sekundärresistenz.
3. Resistenzen auf Grund unbekannter oder verschwiegener Vorbehandlung: Ein Patient erhielt ohne sein Wissen Tuberkuloseheilmittel, beispielsweise in Kombinationspräparaten mit Streptomycin bei Allgemeininfektionen. Gelegentlich wird

auch die Vorbehandlung bewußt verschwiegen. Wir haben z. B. beobachtet, daß von ausländischen Patienten manchmal Vorbehandlungen nicht mitgeteilt werden.

Tritt eine Resistenz im Verlaufe der Behandlung auf, so bezeichnen wir diese als sekundäre Resistenz. Sie kann sich entwickeln bei einer ausreichend großen Bakterienpopulation nach Kontakt mit einem antituberkulösen Mittel. Infolge von Selektionsvorgängen findet eine Verminderung bzw. Vernichtung der sensiblen Keime statt, während sich die resistenten ungehemmt vermehren können.

Manchmal zeigt sich im Laufe einer erfolgreichen Chemotherapie eine Resistenz gegen eines oder mehrere Mittel einer Kombination. Die resistente Kultur, die gewöhnlich aus ein bis zwei, selten mehr als fünf Kolonien besteht, wird meist unmittelbar vor der Sputumkonversion isoliert, gelegentlich aber auch noch während der nächsten Monate. (11) Es handelt sich hierbei um resistente "persister", das sind resistente Keime, die zwar überlebt haben, sich aber im Organismus nicht mehr vermehren. Diese "Übergangs- bzw. transitional-resistance" unterscheidet sich dadurch prinzipiell von sekundärer Resistenz, daß sich im ersten Falle die resistenten Erreger nicht mehr vermehren und daher keine Indikation für einen Therapiewechsel gegeben ist. (11)

Umgekehrt ist es genauso gut denkbar, daß es sensible "persister" gibt, die, da sie schneller wachsen als die resistenten Keime, eine nach langem Zeitraum auftretende Resensibilisierung erklären. Diese Überlegungen sind bisher jedoch Vermutungen, es ist noch nicht gelungen, die Existenz der "transitional-resistance" eindeutig nachzu-

weisen. Mehrmalige Resistenzprüfungen in kurzen Zeitabständen könnten zur Klärung dieser Frage beitragen.

Häufige Ursachen der sekundären Resistenz sind Monotherapie bzw. unzureichende Kombinationsbehandlung. Sie erfolgt auf Grund ungenügender Medikamenteneinnahme (es wird z. B. zwar eine wirksame Kombination verordnet, dabei jedoch nur Einnahme derjenigen Medikamenten, die entweder peroral leicht zu nehmen sind und keine Nebenwirkungen haben, oder Applikation nur der parenteral verabreichten Medikamente, z. B. Streptomycin; PAS oder Ethionamid werden weggeworfen), ungenügender Aufnahme von Medikamenten (Resorptionsstörungen) wie scheinbarer Kombinationsbehandlung, bedingt durch pharmakokinetische Besonderheiten der Resorption und Exkretion. Außerdem sind hier zu erwähnen die Zwangssituationen bei Polyresistenzen mit Verbleiben einzelner, nur schwach wirksamer Medikamente.

Bei alten Tuberkulosen stehen andere Ursachen der Resistenzentwicklung im Vordergrund: Die sukzedane Einführung wirksamer Tuberkulosemittel hat es mit sich gebracht, daß ein etwa 1950 erkrankter Patient der Reihe nach Streptomycin, Isoniazid, PAS, Ethionamid, Myambutol und Rifampicin erhalten hat.

Es muß ferner an die Möglichkeit gedacht werden, daß die abschließende "Monotherapie" mit Isoniazid nach erfolgreicher Behandlung ebenso wie die Chemoprophylaxe mit Isoniazid der Erzeugung einer Resistenz Vorschub leisten können; es ist hier zu nennen das unerkannte Rezidiv wie auch die aktive Begleittuberkulose bei Silikose, die klinisch nicht erkannt wurde.

Das Problem der Pseudokombination ist besonders zu beachten.

BLAHA und PETERSEN (6) haben darauf hingewiesen, daß zahlreiche Kombinationspräparate ein Partnermedikament nur in ungenügender Dosierung enthalten. Neben der unsachgemäßen industriellen Kombination ist die Unterdosierung eines Kombinationspartners durch den Arzt zu nennen ebenso wie der Ersatz nur eines Medikamentes, die "Aufstockung" bei vermuteter oder erwiesener Resistenz gegen dieses Mittel. Möglicherweise gibt es auch ungünstige Konstellationen einer Tuberkulose mit ausgedehnten Gewebszerstörungen und Verkäsungen, mit irreparablen Schäden wie beispielsweise beim Pleuraempyem, eventuell vereint mit Besonderheiten des Wirtsorganismus, mit darniederliegender "Abwehrkraft", gemeinsam auch mit Besonderheiten des "Terrain", die eine anatomische Reparatation des Schadens schwierig werden lassen und so die Resistenzentwicklung fördern. Vielleicht ist in solchen Fällen eine besonders hohe Keimzahl der entscheidende Faktor.

Diese Übersicht zur Nomenklatur bedeutet zugleich auch eine Übersicht über die Ursachen der Resistenzentstehung. Die sehr hohe Zahl von Kranken, von bakteriologischen Protokollen, von pathologisch-anatomischen Befunden bestärkt uns in der Auffassung, daß die Tuberkulose nicht ganz ausschließlich ein Problem der Chemoresistenz der Erreger ist. Die Kolloquien des Zentralkrankenhauses Gauting zu diesem Thema "Krankenhaus intern" stellten belebende Beiträge zur Komplexität des Problems dar.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Zur Methodik der Resistenzbestimmung

Die Empfindlichkeitsprüfungen im Zentralkrankenhaus Gauting werden durchgeführt nach den Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (16). (s. auch PETERSEN (37, 39))

In den Abbildungen 1 und 2 bringen wir den Testbogen. Die kritischen Konzentrationen sind dabei für die einzelnen Heilmittel stark umrandet. Es ist das Prinzip des Laboratoriums, nicht nur die Ergebnisse in Kurzfassung mitzuteilen, sondern auch dem bewertenden, klinisch tätigen Arzt eine Information über den Grad des Empfindlichkeitsverlustes, über die Entscheidungsgrundlagen des Laboratoriumsarztes an die Hand zu geben. Die Resistenzbestimmungen des Laboratoriums im Zentralkrankenhaus Gauting werden auf dem Löwenstein-Jensen-Nährboden durchgeführt. Bei der Methodik der Bestimmungen handelt es sich um eine Kombination der Proportionsmethode mit der Methode der absoluten Konzentrationen (37). Es wird geprüft, inwieweit das Wachstum einer standardisierten Einsaatmenge durch eine bestimmte Medikamentenkonzentration, der "kritischen Konzentration", gehemmt wird. Dabei entspricht die "kritische Konzentration" bei den meisten Mitteln der minimalen Hemmkonzentration für den internationalen Referenzstamm H 37 Rv. (37).

Als Vergleichseinsaat dient die Kontrolle III, das Inokulum 3. Es wird auf einen medikamentenfreien Nährboden geimpft. Dieses Inokulum dient nur als Kontrolle für die Teströhrchen mit den "kritischen Konzentrationen" des jeweiligen Mittels. Eine zehnmal größere Bakteriendosis wird verimpft, um die Empfindlich-

keit gegen die Medikamente Ethionamid/Prothionamid, Cycloserin und Capreomycin zu testen. Man geht davon aus, daß diese Medikamente der 2. Reihe eine geringere inhibitorische Wirkung haben als die später zu benennenden Mittel der 1. Reihe. Ist das Medikament bei der "kritischen Konzentration" in der Lage, das Wachstum auf weniger als 10 % des Kontrollwachstums (Inokulum 3) herbeizuführen, dann wird die Population als sensibel bezeichnet. Die "kritische Proportion" bei den obengenannten Medikamenten liegt also bei 10 %, d.h. entsprechend dem Bakterienwachstum bei Kontrolle III.

Hundertmal größer als bei Inokulum 3 ist die Bakteriendosis zur Prüfung der wirksameren Medikamente Isoniazid, Streptomycin, Rifampicin, Ethambutol und PAS. Das Inokulum 3 entspricht also 1 % dieser Bakteriendosis. Ist das Wachstum im Teströhrchen geringer als das im Kontrollröhrchen III, so ist auch hier der Stamm als sensibel zu bezeichnen.

Zusammenfassend kann man sagen, die Mittel der 1. Gruppe müssen bei der "kritischen Konzentration" ein mindestens hundertfach geringeres Wachstum bewirken, die Medikamente der 2. Gruppe ein mindestens zehnfach geringeres Wachstum. Wenn bei der "kritischen Konzentration" des jeweiligen Mittels das Wachstum stärker ist als auf der Kontrolle III, so muß der Tuberkelbakterienstamm als resistent bezeichnet werden.

Die "kritischen Konzentrationen" für die einzelnen Medikamente sind:

INH	0,25 mcg/ml
SM	4,0 mcg/ml
RMP	32,0 mcg/ml
EMB	1,0 mcg/ml

Landesversicherungsanstalt Oberbayern

Institut für Laboratoriumsdiagnostik
im Zentralkrankenhaus Gauting
Leiter: Med.-Dir. Prof. Dr. K. F. Petersen

Patient

Einsender

Tb-Kultur-Nr.

angelegt am

Protokoll-Nr. R

Empfindlichkeitsprüfung gegen Tuberkulose-Heilmittel

Anmerkungen zur Methodik und Bewertung finden sich auf der Rückseite

Konzentration im Nährboden (μ /ml)	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0	32,0	Beurteilung
Isonikotinsäurehydrazid (INH)									
Streptomycin (SM)									
Rifampicin (RMP)									
Ethambutol (EMB)									
p-Aminosalicylsäure (PAS)									
Ethionamid (ETH)									
Capreomycin (CM)									
d-Cycloserin (CS)									
Kontrollen I									Bewertung des Wachstums: +++ dichter Rasen ++ aufgelockerter Rasen + überwiegend Einzelkolonien (> 100) (+) 50–100 Kolonien
II									
III									

Ausgabedatum

INOKULUM I

10^{-3} mg Bakterienmasse
Beimpungsdosis für
INH, SM, RMP, EMB, PAS
Kontrolle I

INOKULUM II

10^{-4} mg Bakterienmasse
Beimpungsdosis für
ETH PTH, CM, CS
Kontrolle II

INOKULUM III

10^{-3} mg Bakterienmasse
Kontrollröhrchen
Kontrolle III

„Kritische“

Proportion 1 %,

entsprechend Bakterien-
wachstum bei

Kontrolle III

„Kritische“

Proportion 10 %,

entsprechend Bakterien-
wachstum bei

Kontrolle III

Bewertung: Vergleich der Wachstumsdichte (möglichst Koloniezahl) auf Röhrchen mit „kritischer“ Konzentration des jeweiligen Mittels mit derjenigen der Kontrolle III.

Kontrolle I zeigt das unbehinderte Wachstum derjenigen Einsaat, mit der die Versuchsröhrchen mit den stärker (meist baktericid) wirkenden Mitteln beimpft werden (INH, SM, RMP, EMB, PAS).

Kontrolle II zeigt das unbehinderte Wachstum derjenigen Einsaat, mit der die Versuchsröhrchen mit den weniger stark (meist nur bakteriostatisch) wirksamen Mitteln beimpft werden.

Kontrolle III Das Wachstum auf diesem Nährboden entspricht den „kritischen“ Proportionen beider Einsaatgrößen (1 % von Kontrolle I, 10 % von Kontrolle II).

Vereinbarungsgemäß bezeichnet man einen Tuberkelbakterienstamm als resistent, wenn auf den Nährböden mit der „kritischen“ Konzentration des jeweiligen Mittels das Wachstum stärker (die Koloniezahl größer) ist als auf der Kontrolle III.

„Kritische“ Konzentrationen (auf dem Befundformular dick umrandet):

INH	0,25 mcg/ml
SM	4,0 mcg/ml
RMP	32,0 mcg/ml
EMB	1,0 mcg/ml
PAS	0,5 mcg/ml
ETH/PTH	16,0 mcg/ml
CM	8,0 mcg/ml
CS	16,0 mcg/ml

Das Untersuchungsergebnis muß als fraglich bezeichnet werden, wenn das Wachstum auf dem Nährboden mit der „kritischen“ Konzentration des jeweiligen Mittels nur unwesentlich geringer ist oder demjenigen der Kontrolle III entspricht (Grenzbereich).

PAS	0,5	mcg/ml
ETH/PTH	16,0	mcg/ml
CM	8,0	mcg/ml
CS	16,0	mcg/ml

Es kann sein, daß das Ergebnis nicht eindeutig zu beurteilen ist, da das Wachstum im Teströhrchen in etwa demjenigen der Kontrolle III entspricht. In diesen Fällen wird der Text als "fraglich", im "Grenzbereich", bezeichnet und im allgemeinen eine neue Resistenzbestimmung durchgeführt.

Bei der Beurteilung der Resistenzgrade wird heute die Ansicht vertreten, daß schon bei geringgradiger Sensibilitätsminderung ein Wirkungsverlust des Medikamentes anzunehmen ist und von beginnender Resistenz gesprochen werden muß. Entsprechend dieser Auffassung wurden bei der Auswertung die Ergebnisse fraglich und resistent zusammengefaßt und nur eine Unterscheidung zwischen sensibel und resistent vorgenommen.

Die Kontrollen I und II, das ist die hundert- bzw. zehnfache Beimpungsdosis der Kontrolle III, dienen zur Überprüfung einmal der Versuchsanordnung, ob die Konzentration des Inokulums richtig bestimmt wurde: Eine zu geringe Beimpungsdosis kann zum Übersehen von resistenten Stämmen führen. Zum anderen kann die Vermehrungs- und Wachstumsfähigkeit der Keime beurteilt werden.

Bei der Resistenzprüfung handelt es sich um eine biologische Methode. Es kann nicht verlangt werden, daß eine solche Methode die Meßgenauigkeit chemischer oder physikalischer Methoden hat. Wir halten es daher für zweckmäßig und erforderlich, daß,

wie bereits erwähnt, der Kliniker in den Entscheidungsvorgang mit einbezogen wird, indem ihm die Entscheidungsgrundlagen gezeigt werden. Im Zentralkrankenhaus Gauting geht das Protokoll bei Vorliegen einer Resistenz bzw. eines fraglichen Ergebnisses in die "mikrobiologische Konferenz", an der alle Ärzte des Hauses teilnehmen: Laboratoriumsdaten und klinisch-epidemiologische Daten werden in jedem einzelnen Fall besprochen: eine Quelle stetiger gegenseitiger Belehrung.

3. 2. Anwendung von Datenverarbeitung

3. 2. 1. Datenerfassung an Hand des Lochbelegs

Die Sammlung der Befunde geschieht zunächst auf einer "Therapiekarte" (Abb. 3 und 4), die vom Arzt gleich bei der Aufnahme des Patienten angelegt wird und monatlich weitergeführt wird. Während der klinischen Behandlung dient sie als Übersicht, anschließend als Arbeitsgrundlage der Dokumentation. An Hand dieser Chemotherapiekarte wurden zunächst alle Patienten erfaßt, die an einer Tuberkulose erkrankt waren und im Jahre 1970 im Zentralkrankenhaus Gauting stationär behandelt wurden. Von jedem Patienten wurde ein Lochbeleg erstellt, der sämtliche Daten der Chemotherapiekarte aufweist (Abb. 5 und 6). Der Lochbeleg gliedert sich in drei Abschnitte: die Vorbehandlung, die Befunde bei der Aufnahme sowie der Verlauf des jetzigen Heilverfahrens.

Aus der Vorbehandlung lassen sich Jahr der Feststellung der Tuberkulose, die verabreichten Medikamente in Monaten sowie als globales Urteil die Qualität der Behandlung ersehen. Dabei war die Beurteilung "1 = gut" dann gegeben, wenn eine Kombination von zwei bis drei Medikamenten verabreicht worden war, wobei eines Isoniazid oder Rifampicin sein mußte. Die Bezeichnung "2" erfolgte, wenn nur eine kurze, nicht erhebliche Anbehandlung (nicht länger als 14 Tage) vor der Einweisung mit ein oder zwei Medikamenten erfolgte. Beurteilung "3" bedeutet schlechte Vorbehandlung: Für die Zweckmäßigkeit der Behandlung kann nicht ausgesagt werden, daß sie den gegenwärtigen Ansprüchen einer guten Behandlung genügt. Die Bezeichnung "4" wurde für diejenigen Fälle gewählt, bei denen die Art der Vorbehandlung unbekannt war.

ABBILDUNG 3

18 -

Name:

Vorname:

geb. am:

Mädchenname:

Beruf:

Beruf, Exposition:

Datum der Erstfeststellung:

wie:

wievielles HV:

	Med.	Jan.	Feb.	März	Apr.	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RMP												
	EMB												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Jahr:	INH												
	SM												
	PAS												
	RPM												
	EBM												
	TBB												
	STAT												
	AMB												

Vorbehandlung:

Bei Entl.:

Nebenerkrankungen:

Operationen:

Bei Aufn.:

Diagnostische Eingriffe:

Name:

Aufn.-Tag:
Entl.-Todes-tag:
Sektion:

Lufa.:

Ga.:

Tuberkuloseformen
und Lokalisation:

Tbk-Test: MM

frisch/akut/intermediär/chron./fragl. aktiv — einseitig/beidseitig
Kavernen: einseitig/beidseitig — eine/mehrere

Ausdehnung
Größe: Gewicht:

Behandlung:

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
☐ INH	*											
☐ SM	*											
☐ PAS	*											
☐ RMP	*											
☐ EMB	*											
☐ E-PTH	*											
☐ PZA	*											
☐ CS	*											
☐ CM	*											
☐ KM	*											
☐ VM	*											
☐ TSC	*											
☐	*											

Unvertr. Ersch.:

Bei Aufn.

Bsg												
Kav. ø												
Rückbild. Rö/Allg.												

bakteriologie:

Letzter TB-Bakt. Nachweis: M:

K:

Datum:												
M												
Mat:												
K												
Mat:												
INH												
SM												
PAS												
RMP												
EMB												
E-PTH												
PZA												
CS												
CM												
KM												
VM												
TSC												

Sens. Prüfl. Ergebnisse:

Aus dem Lochbeleg geht weiter hervor, ob im Rahmen der Vorbehandlung eine Resistenzprüfung durchgeführt wurde; darüber hinaus können die einzelnen Resistenzergebnisse erfaßt werden; ebenso sind die Behandlungserfolge der Vorbehandlung an Hand der bakteriologischen Befunde ablesbar:

"1" bedeutet hier: nie Nachweis von Tuberkelbakterien,

"2": wahrscheinlich Nachweis von Tuberkelbakterien,

"3": Nachweis von Tuberkelbakterien zu Beginn der Vorbehandlung und fehlender Nachweis am Ende der Vorbehandlung,

"4": Nachweis von Tuberkelbakterien zu Beginn wie auch am Ende der Vorbehandlung.

Erstreckte sich die Vorbehandlung über einen längeren Zeitraum als 5 Jahre, wurden nur die letzten 5 Jahre verschlüsselt. Wir beschränkten uns auf diesen Zeitraum, da der Aufwand, der Vorbehandlung noch mehr Platz einzuräumen, die Ergebnisse der Auswertung nicht wesentlich verbessern würde.

Die Aufnahmebefunde sind dergestalt ablesbar, daß die Aufgliederung nach Erst- oder Wiederholungsbehandlung erfolgen kann. Die Zeit seit Erstfeststellung der Tuberkulose ist benennbar, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Tuberkulinprüfung, Ausdehnung der Tuberkulose, Verlaufsform, Kavernenzahl und -größe sind ebenso erfaßt wie mikroskopischer und kultureller Bakteriennachweis einschließlich Sensibilitätsverhältnisse. Weiterhin sind die Organmanifestationen der Tuberkulose erfaßt.

Die Rückseite des Lochbelegs ist zeitlich aufgegliedert nach Monaten. Innerhalb eines Monats sind die einzelnen Drittel gesondert belegbar. Für jeden Monat sind Unverträglichkeitserscheinungen, ob leicht oder schwer, zum Absetzen des Medikamentes zwingend, BSG, Kavernenverhalten, röntgenologische Rückbildung sowie mikroskopische und kulturelle bakteriologische Ergeb-

ZKH. GALTING

VORBEHANDLUNG

AM LIEGENT. SYSTEM, 9 = EINGRIFFE AM SKELETTSYSTEM, 8 = SONST. O. WEGEN TUBERKULOSE

SP61 BEURTEILUNG: 1 = GUT (ERSTENDE MIT KOMB. VON 2-3 MEDIK. VON DENEN EINS INH/HPM SEIN MUSS. - 2 = AMBU. ANBEHANDELTE (DER CHEMOTHERAPIE) (NICHT LÄNGER ALS 14 TAGE VOR DER EINWEISUNG MIT 1 ODER 2 MEDIK.) - 3 = SCHLECHT (ALLE ANDEREN)

4 = BEHANDLUNG UNBEKANNT

TUBERKULOSEFORMEN

[illegible]

UNVERBODEN ERSCHEIN.

E

nisse mit Sensibilitätsprüfungen faßbar. Außerdem ist eine Eintragung für verschiedene Operationen möglich. Die Rückseite erlaubt es, die Behandlung über 12 Monate zu verfolgen. Den Abschluß des Belegs bilden die korrigierte Hauptdiagnose; es besteht die Möglichkeit, vier Nebendiagnosen aufzunehmen. Schließlich sind bei der Entlassung noch vermerkbar die histologische Sicherung, das Ergebnis der Typenbestimmung sowie die Entlassungsform und der Entlassungstag.

Anhand dieser Unterlage haben wir versucht, gemeinsam mit der Bundesfachschule für maschinelle Datenverarbeitung des Deutschen Gewerkschaftsbundes in Düsseldorf ein Programm zu entwickeln, das auf die wesentlichsten Probleme der Resistenzfakten sowie der resistenzfördernden Faktoren eingeht.¹

3.2.2. Das Computerprogramm

Das Programm sollte grundsätzlich kurz eine allgemeine Übersicht über das in der Gesamtkartei erfaßte Patientengut geben. Dann sollten die Patienten aussortiert werden, die in die engere Auswahl kommen, d.h. die zu Beginn der Behandlung Tuberkelbakterien ausschieden und bei denen eine Sensibilitätsbestimmung durchgeführt wurde. Weiterhin sollte eine zahlenmäßige Aufgliederung über Häufigkeit einer Resistenz gegeben werden sowie das Auftreten einer Resistenz in Abhängigkeit von verschiedenen Kriterien gezeigt werden. Ich darf vielleicht schon hier einfügen, daß die Erstellung des Programms große Schwierig-

¹ Herrn Senator Willi Rothe, Vorsitzender des Landesbezirks Bayern des Deutschen Gewerkschaftsbundes, sind wir zu besonderem Dank verpflichtet für seine Bemühungen, das Programm an der Schule erstellen zu können.

keiten bereitete, vor allem bei den letzteren kombinierten Fragestellungen mußten wir uns oft auf ein Minimum beschränken, ja sogar einige Fragen ganz fallenlassen, da wir entweder keine Übereinstimmung mit dem Programmierer erzielen konnten oder das Programm im Rahmen dieser Arbeit viel zu aufwendig geworden wäre.

Im einzelnen sind wir bei der Verarbeitung der Daten von folgenden Fragen ausgegangen:

1. Wie groß ist die Patientenzahl, die in der Gesamtdatetei erfaßt ist?

Die Antwort soll gegeben werden unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

1. 1. Gesamtzahl

1. 2. getrennt nach Geschlechtern

1. 3. getrennt nach Altersgruppen

10 - 19/20 - 29/30 - 39/40 - 49/50 - 59/60 - 69/70 und über 70 Jahre.

Dabei wollten wir auch die Altersgruppen getrennt nach männlich und weiblich erfassen.

Eine Besprechung mit unserem Programmierer hat eine vereinfachte Fragestellung ergeben, indem wir die Altersgruppen bis 25, 26 - 50 und über 50 Jahre erfaßt haben. Die Gruppierung erfolgte weiterhin nach Erstbehandlungen und Wiederholungsbehandlungen. Die Frage 1 sieht demnach wie folgt aus:

Gesamtzahl, getrennt nach Männern und Frauen, aufgegliedert in 3 Altersgruppen und aufgegliedert nach Erst- und Wiederholungsbehandlungen. (Im Ausdruck der Computerliste entspricht diese Zusammenfassung der Frage 4).

2. Die zweite Frage ging nach der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer der Patienten. Dabei ist dieselbe Aufgliederung der Patienten wie bei Frage 1 zur Auflage gemacht.
3. Die dritte Frage lautete: Wie lange war vor der Aufnahme die Tuberkulose bekannt? Auch hier wiederum die Aufgliederung der Frage 1.
4. Die vierte Frage betraf die Zahl derjenigen Patienten, die bei der Aufnahme Bakterien ausschieden.

Es wurden sämtliche anfallenden Lochbelege ausgefüllt, um mit Sicherheit alle Sensibilitätsprüfungen zu erfassen. In die Gesamtdatei wurden daher auch Patienten ohne Bakterienausscheidung eingegeben.

Die Frage 4 stellt die Frage nach dem bereinigten Ausgangskrankengut dar. Aufschlüsselung wie vor gegeben.

5. Die fünfte Frage lautete: Bei wievielen Patienten wurden Sensibilitätsbestimmungen durchgeführt?
6. Die sechste Frage ging nach der Verteilung der Sensibilitätsverhältnisse in Relation zu Patient und Medikament.

Für den Programmierer wurde die Frage wie folgt aufgegliedert:

- a) Bei wievielen Patienten wurde die Sensibilität gegenüber einem Medikament X untersucht? Wir haben diese Frage noch erläutert, indem wir ausführten: Bei wievielen Patienten ist irgendwo eine Eintragung in der Spalte "Sensibilitätsprüfung", das Medikament X betreffend?
- b) Bei wievielen Patienten war die Eintragung in der Spalte des Medikamentes X die Nummer 1 = sensibel, 2 = resistent oder 3 = unentschieden bzw. fraglich?

Diese Frage bereitete dem Programmierer zunächst außerordentliche Schwierigkeiten, da bei zahlreichen Patienten mehrfache Resistenzbestimmungen vorlagen, jedoch pro Patient nur ein Ergebnis gezählt werden sollte. Aus dieser Fragestellung war zu lernen, daß im Klartext einfach erscheinende Probleme für die elektronische Datenverarbeitung einen enormen Aufwand bedeuten. Jede Frage muß in mühsamer Kleinarbeit in einzelne Schritte zerlegt werden, wobei zwischen Mediziner und Programmierer sehr leicht Mißverständnisse auftreten können. Der Ausdruck (im engeren Wortsinne) des ersten Programmversuchs war enttäuschend.

7. Die siebente Frage lautete: Bei wievielen Patienten mit dem Kriterium K (K = Kavernen, Lokalisation der Tuberkulose, reichliche Bakterienausscheidung) treten Sensibilitätsminderungen auf? Auf eine Aufgliederung nach den einzelnen Medikamenten wurde hier wie auch bei der nächsten Frage verzichtet.
8. Hier wollten wir wissen, bei wievielen Patienten Sensibilitätsminderungen in Abhängigkeit von der Zahl der Heilverfahren bzw. von der Länge der Behandlungsdauer auftraten. Die Heilverfahren wurden nach Erstbehandlung, Zweit- und Drittbehandlung sowie mehr als 3 Heilverfahren abgefragt. Die Länge der Behandlungsdauer wurde wie folgt vorgegeben:
 - bis 3 Monate
 - 4 - 6 Monate
 - 7 - 12 Monate
 - über 12 Monate
9. Die neunte Frage lautete: Welche Beziehungen bestehen zwischen einer Medikamentenunverträglichkeit gegenüber einem bestimmten Medikament und dem späteren Auftreten einer

Resistenz gegen dieses oder ein anderes zur gleichen Zeit verabreichtes Medikament?

Diese Frage ist klinisch nicht zwingend einleuchtend. Sie hätte wohl auch andersherum gestellt werden können, indem danach gefragt wird, inwieweit das Absetzen eines Medikamentes in angemessenem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten von Resistenzen gegenüber anderen Medikamenten steht. Wir waren jedoch davon ausgegangen, daß die subjektiven Unannehmlichkeiten der Medikamenteneinnahme zur unregelmäßigen Einnahme geführt haben könnten und damit die Entstehung einer Resistenz begünstigt haben könnten.

10. Bei der zehnten Frage ging es darum, die Anzahl der Primär- bzw. Initialresistenzen herauszufinden.

Es sollten die Namen derjenigen Kranken (mit Angabe der Resistenzen gegen die einzelnen Medikamente) ausgeworfen werden, die ohne Vorbehandlung oder mit nur kurzer Anbehandlung eine Sensibilitätsminderung aufwiesen. Auf die Frage nach dem Erscheinen einer Resistenz in bezug auf die erfolgte Vorbehandlung wurde wegen zu großer programmtechnischer Schwierigkeiten verzichtet.

11. Hier wurde gefragt nach den Patienten, bei denen bei mehrmaliger Sensibilitätsbestimmung eine Sensibilitätsänderung erfolgte. Diese Frage sollte getrennt nach Medikamenten beantwortet werden und nach dem zeitlichen Auftreten der Sensibilitätsänderungen, aufgegliedert in folgende Abschnitte:

Innerhalb eines Behandlungsmonats

nach 2 und 3 Monaten

nach mehr als 3 Monaten.

Es sollten hier auch die Namen der betreffenden Patienten genannt werden, da eine Analyse der Ursachen nur an Hand der Krankengeschichte möglich war.

Wie aus den einzelnen Fragen ersichtlich ist, haben wir uns bei diesem Programm auf ein Minimum beschränkt. Fragen nach der Sputumkonversion und der Entlassungsform wurden hier nicht mehr gestellt, da sie z. T. in anderen Programmen enthalten sind, die im Zentralkrankenhaus Gauting zur klinisch-therapeutischen Forschung erstellt wurden.

Bei der Erstellung eines solchen Programms entstehen zunächst große Verständigungsschwierigkeiten zwischen Mediziner und Programmierer, da jeder vom Fachgebiet des anderen zu wenig weiß. Das Zentralkrankenhaus Gauting bemüht sich gegenwärtig, einen bzw. mehrere Ärzte in einer gängigen Programmsprache ausbilden zu lassen. Nur so sehen wir eine reale Möglichkeit, vernünftige Antworten auf dem Arzt vernünftig erscheinende, dem Programmierer unverständliche Fragen zu bekommen. Wir wollen allerdings versuchen, in Zusammenarbeit mit einer großen Programmierschule (Bundesfachschule für maschinelle Datenverarbeitung des Deutschen Gewerkschaftsbundes in Düsseldorf) zu prüfen, ob nicht doch die Einführung von medizinischen Problemen auch mit einem medizinisch nicht vorgebildeten Programmierer möglich ist.

In dieser Zeit konnten wir jedoch nicht alle anstehenden Probleme auf einmal bewältigen, so daß mehrere Punkte der Auswertung noch mit Hand ausgezählt werden mußten. Da die Lochbelege inzwischen abgelegt waren, ließen sich jetzt nicht mehr genau diejenigen Patienten aussortieren, die in der Gesamtkartei für das Computerprogramm erfaßt waren. Es sind einige Patienten hinzugekommen, die zum damaligen Zeitpunkt, als das Programm erstellt wurde, noch nicht mit Hilfe des Lochbelegs erfaßt wurden.

FRAGE 1. WIE GROSS IST DIE PATIENTENANZAHL (AUSWERTUNG ALLE PATIENTEN).

29. 09. 71

	MAENNLICH				WEIBLICH				GESAMT
	-25	26-50	UEB. 50	GES. M	-25	26-50	UEB. 50	GES. W	
JAHRE.									
ANZAHL.	222	650	527	1.399	85	152	126	363	1.762

FRAGE 3. WIE LANGE WAREN DIE PATIENTEN IM DURCHSCHNITT IN DER KLINIK
(AUSWERTUNG ALLE PATIENTEN).

29. 09. 71

JAHRE.	MAENNLICH			WEIBLICH			GESAMT
	-25	26-50	UEB. 50	GES. M	-25	26-50	
EIN HV.	5, 09	5, 55	5, 86	5, 56	5, 15	4, 68	5, 16
MEHR. HV.	2, 96	5, 95	5, 59	5, 66	4, 25	5, 98	5, 72
SUMME	4, 96	5, 65	5, 76	5, 58	5, 11	5, 01	5, 54
							GES. M-W

FRAGE 4. WIE GLIEDERT SICH DIE ZAHL DER PATIENTEN HINSICHTLICH DER ANZAHL
IHRER HV AUF. (AUSWERTUNG ALLE PATIENTEN).

29. 09. 71

JAHRE	M A E N N L I C H				W E I B L I C H			GESAMT
	-25	26-50	UEB. 50	GES. M	-25	26-50	UEB. 50	
EIN HV.	209	484	332	1.025	81	113	87	1.306
MEHR. HV.	13	166	195	374	4	39	39	456
SUMME	222	650	527	1.399	85	152	126	1.762

FRAGE 5. BEI WIEVIELEN PATIENTEN WAR IN WELCHER ZEIT VOR DER AUFNAHME
DIE TUBERKULOSE BEKANNT. (AUSWERTUNG ALLE PATIENTEN).

29.09.71

		MAENNLICH				WEIBLICH				
MONATE.	1	2-12	13-24	25-60	UEB. 60	1	2-12	13-24	25-60	UEB. 60
EIN HV.	741	181	16	11	26	208	45	3	7	9
MEHR. HV.	3	28	34	79	230	0	10	2	12	58
SUMME.	744	209	50	90	256	208	55	5	19	67

FRAGE 6. WIEVIEL PATIENTEN SCHIEDEN BAKTERIEN AUS
(AUSWERTUNG ALLE PATIENTEN).

29.09.71

JAHRE.	MAENN LICH			WEIBLICH			GESAMT
	-25	26-50	UEB. 50	GES. M	-25	26-50	
EIN HV.	113	320	215	648	44	51	785
MEHR. HV.	4	101	129	234	3	24	279
SUMME	117	421	344	882	47	75	1.064
						UEB. 50	GES. M-W
						GES. W	

	MAENNLICH			WEIBLICH			GESAMT		
	-25 J.	26-50 J.	UEB. 50 J.	SUMME	-25 J.	26-50 J.		UEB. 50 J.	SUMME
EIN HV.	170	169	81	420	404	835	480	1,719	2,139
MEHR. HV.	22	66	45	133	81	275	271	627	760
GES. SUMMEN	192	235	126	553	485	1,110	751	2,346	2,899

FRAGE 7. BEI WIEVIEL PATIENTEN WURDEN SENSIBILITAETSBESTIMMUNGEN
DURCHGEFUEHRT. (AUSWERTUNG ALLE PATIENTEN). 29. 09. 71

JAHERE.	MAENNLICH				WEIBLICH				GESAMT
	-25	26-50	UEB. 50	GES. M	-25	26-50	UEB. 50	GES. W	
EIN HV.	57	208	137	402	24	26	16	66	468
MEHR. HV.	4	70	79	153	0	18	11	29	182
SUMME	61	278	216	555	24	44	27	95	650

AUSWERTUNG ZUR FRAGE 08.

29.09.71

VERTEILUNG DER SENSIBILITAETSVERHAELTNISSE DER PATIENTEN
AUF DIE MEDIKAMENTE. ALLE PATIENTEN

INH	EINTR.	1	=	758
		2		162
		3		7
SYM	EINTR.	1	=	806
		2		101
		3		10
PAS	EINTR.	1	=	858
		2		40
		3		4
RMP	EINTR.	1	=	444
		2		8
		3		17
EMB	EINTR.	1	=	860
		2		22
		3		15
E-PTH	EINTR.	1	=	783
		2		42
		3		26
PZA	EINTR.	1	=	67
		2		2
		3		0
CS	EINTR.	1	=	676
		2		11
		3		12
CM	EINTR.	1	=	321
		2		9
		3		5
KM	EINTR.	1	=	13
		2		2
		3		0
INH+SM	EINTR.	1	=	0
		2		27
		3		0
INH+RMP	EINTR.	1	=	0
		2		0
		3		0
SM+RMP	EINTR.	1	=	0
		2		0
		3		0
INH+SM+RMP	EINTR.	1	=	0
		2		1
		3		0
INH+RESTL.	EINTR.	1	=	0
		2		59
		3		0
SM+RESTL.	EINTR.	1	=	0
		2		6
		3		0
RMP+RESTL.	EINTR.	1	=	0
		2		0
		3		0

AUSWERTUNG DER FRAGEN 09 UND 10.

29. 09. 71

ALLE PATIENTEN

PATIENTEN MIT KRITERIUM K	AUFTRETEN VON RESISTEN- ZEN	KRITERIUM K
973	213 = 21,9 %	KAVERNEN
301	59 = 19,6 %	BAKTERIENAUSSCHIEDUNG (= 2)
663	184 = 27,8 %	BAKTERIENAUSSCHIEDUNG (GR. 2)
1.302	233 = 17,9 %	AUSDEHNUNG II ODER III
927	164 = 17,7 %	LOKALISATION - LUNGE
240	21 = 8,8 %	- ANDERE
1.306	113 = 8,7 %	1 HV
323	81 = 25,1 %	2 - 3 HV
133	62 = 46,6 %	MEHR ALS 3 HV
634	37 = 5,8 %	BEHANDLUNG BIS 3 MONATE
658	96 = 14,6 %	4 - 6 MONATE
413	99 = 24,0 %	7 -12 MONATE
7	5 = 71,4 %	13 -24 MONATE
35	16 = 45,7 %	UEB. 24 MONATE

ALLE PATIENTEN

FRAGE 11 BEI WIEVIEL PATIENTEN WIRD EIN MEDIKAMENT WEGEN UNVERTRAEGLICHKEIT ABGESETZT.

FRAGE 12 BEI WIEVIEL PATIENTEN, BEI DENEN INFOLGE UNVERTRAEGLICHKEIT EIN MEDIKAMENT

ABGESETZT WURDE, HAT SICH GEGEN EIN MIT DIESEM MEDIKAMENT VOR DEM ABSETZEN VERABREICHTES ANDERES MEDIKAMENT EINE RESISTENZ ENTWICKELT (AUFGETEILT NACH DEN VERSCHIEDENEN MEDIKAMENTEN).

FRAGE 13 AUFGLIEDERUNG DER ABGESETZTEN MEDIKAMENTE NACH ART DER UNVERTRAEGLICHKEIT.

ABGESETZT

	GES	INH	SM	PAS	RMP	EMB	E-PTH	PZA	CS	CM	KM
GESAMT	957	77	297	219	30	102	82	19	30	64	37
ALLERGIE	32	2	9	9	2	2	1	2	0	3	2
ZWS+PSYCHE	28	0	11	2	1	0	1	0	10	2	1
PERIPH. NS.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MAGEN+DARM	221	2	3	142	6	16	41	3	6	1	1
LEBER	27	2	3	9	4	2	7	0	0	0	0
NIERE	3	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
HERZ+KREISL.	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
GLEICHGEW.	174	0	152	1	0	0	2	0	1	15	3
AUGEN	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
SONSTIGE	458	71	116	55	17	70	30	14	13	42	30

RESISTENZEN GEGEN

ANDERE MEDIKAMENTE

GESAMT	11	2	2	2	0	0	4	0	1	0	0
INH	7	1	2	0	0	0	3	0	1	0	0
SM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RMP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
EMB	2	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
E-PTH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PZA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
KM	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

AUSWERTUNG DER FRAGE 16,

28.09.71

ALLE PATIENTEN

Seite 1

FRAGE 16 NAMEN DER PATIENTEN, DIE NICHT ODER
 AMBULANT VORBEHANDELT WURDEN UND
 BEI DENEN BEI DER AUFNAHME EINE
 RESISTENZ FESTGESTELLT WURDE.

KENN-NUMMER	NAME	MED.
003869141306083749	JONK, ADOLF.	PAS = 2
010969140206232849	HEBBEN, HERMANN.	SYM = 2
026869140409383549	IBRAHIM-BAS, ISMAEL.	INH = 2
065069141309423599	HIEBER, HANNELORE, ILCHMANN.	INH = 2
071569142410149849	ZEILMANN, JOHANN.	INH = 2
		SYM = 2
		PAS = 2
		RMP = 3
073569140111403349	HOMMES, WALTER.	INH = 2
102269142804211149	CZITTLER, KARL.	PAS = 2
102569143110470549	BEYER, WALTER.	SYM = 2
103269140107454349	KOCAR, SAKIR.	INH = 2
		SYM = 2
		EPH = 2
118569141006065249	MAIER, JOSEF.	PAS = 2
158569140511367649	SCHNEIDER, ERWIN.	INH = 3
158869141811333849	KAPULICA, BOZO.	INH = 2
163469142807264249	KNISPEN, RUDOLF.	EMB = 3
164669140411493149	HIERMEYER, LUDWIG.	SYM = 2
165469141407483499	PIERINGER, ERIKA, HUHMANN.	SYM = 2
169169141012466149	PAZMANN, JOHANN.	EPH = 3
		CS = 3
177269141308488799	KOEHLER, CHRISTINE, TRAUTNER.	RMP = 3
191370141310076649	MOSER, EMIL.	SYM = 2
207570142804438949	VEIT, RUDOLF.	SYM = 2
211370141305362649	HABAN, RUDOLF.	INH = 2
212570141612193849	KASPARBAUER, HEINRICH.	RMP = 2
237870140608145749	MUELLER, EWALD.	SYM = 2
252370140809439499	MAYER, URSULA, WILLE.	INH = 2
		EPH = 2

AUSWERTUNG DER FRAGE 16.

28.09.71

ALLE PATIENTEN

Seite 2

FRAGE 16 NAMEN DER PATIENTEN, DIE NICHT ODER
AMBULANT VORBEHANDELT WURDEN UND
BEI DENEN BEI DER AUFNAHME EINE
RESISTENZ FESTGESTELLT WURDE.

KENN-NUMMER	NAME	MED.
254970141602056249	PILLER, MICHAEL.	CM = 3
257870142710951249	DAUM, MARTIN.	RMP = 2
266170141911127349	POINTNER, PETER.	INH = 2
		PAS = 2
266470140912466049	OGRZEY, PETER.	INH = 2
		PAS = 2
		RMP = 2
		EPTH = 2
274170142213376249	PFAFF, GREGORY.	SYM = 2
863868141601006099	OTT, MARIA.	INH = 2
046369141905092649	HAGEN, XAVER.	INH = 2
080369143007430149	ARTMANN, FRIEDRICH.	SYM = 2
087469141111126749	REITER, MARTIN.	SYM = 2
119569142806476399	POELL, IRENE.	SYM = 2
126169142105320049	ALT, ERICH.	INH = 2
		SYM = 2
		PAS = 2
144469140508932149	GAISHAUSER, JOSEF.	INH = 2
146469141104458149	SIMON, ANDREAS.	EPTH = 2
161569210310218249	SKIBBE, KURT.	PAS = 2
163169141711429099	PFEIFFER, GERLINDE, WANKA.	EPTH = 3
168069142407049849	ZWICK, ALOIS.	EPTH = 3
177969141608449899	ZIMMERT, MONIKA.	INH = 2
204070141909415249	MANCUSO, SALVATORE.	RMP = 3
218370140503496149	PERTL, FRANZ-XAVER.	PAS = 2
262170140202123849	KAHLHAMMER, OTTO.	INH = 2
		SYM = 2
		EPTH = 3
265770142107423199	HILGERS, RENATE.	INH = 2
		EPTH = 2

AUSWERTUNG DER FRAGE 16.

28.09.71

ALLE PATIENTEN

Seite 3

FRAGE 16 NAMEN DER PATIENTEN, DIE NICHT ODER
 AMBULANT VORBEHANDELT WURDEN UND
 BEI DENEN BEI DER AUFNAHME EINE
 RESISTENZ FESTGESTELLT WURDE.

KENN-NUMMER	NAME	MED.
298870141406346849	RIEDL, LUDWIG.	SYM = 2
124869140701092349	GOETH, MAX.	SYM = 2
		PAS = 2
142769142111364349	KOCH, WOLFGANG.	EPTH = 3
148669141405323949	KEKLIK, AHMET.	INH = 2
		SYM = 2
154169142106525049	LINDERMUELLER, PETER.	SYM = 2
158069142712378849	UENOL, YALCIN.	RMP = 3
190570141712141999	DENK, EMILIE, FRETSCHNER.	RMP = 2
202970142605379049	WAGENSONNER, MICHAEL.	INH = 2
		EPTH = 3
211270140604350749	BOLEIN, KARL.	EMB = 3
213470142701447349	SCHIER, SIEGFRIED.	EPTH = 3
213870141608511399	DIECHLER, LYDIA.	EPTH = 3
216970140404135249	MAKAJOR, LEONID.	EMB = 3
227370142209256649	RAMMEL, MAX.	EMB = 3
		EPTH = 3
230470141203207749	SCHREIER, JOHANN.	INH = 2
232270141501312949	HEINDL, JOSEF.	CM = 3
262870140703360349	BAYERL, KASPAR.	SYM = 2

AUSWERTUNG DER FRAGE 16.

28.09.71

ALLE PATIENTEN

Seite 4

FRAGE 16 NAMEN DER PATIENTEN, DIE NICHT ODER
 AMBULANT VORBEHANDELT WURDEN UND
 BEI DENEN BEI DER AUFNAHME EINE
 RESISTENZ FESTGESTELLT WURDE.

KENN-NUMMER

NAME

MED.

	EINTR. = 2	EINTR. = 3	SUMME
INH	20	1	21
SYM	20	0	20
PAS	10	0	10
RMP	4	4	8
EMB	0	4	4
EPTH	5	9	14
PZA	0	0	0
CS	0	1	1
CM	0	2	2
KM	0	0	0
SU.	59	21	80

AUSWERTUNG ZUR FRAGE 17.

29. 09. 71

ZAHL DER PATIENTEN, BEI DENEN BEI MEHRMALIGER BESTIMMUNG
DER SENSIBILITAET EINE SENSIBILITAETSAENDERUNG ERFOLGTE.
GETRENNT NACH MEDIKAMENTEN.
BERUECKSICHTIGUNG DES ZEITRAUMES ZWISCHEN DER ERSTEN
UNTERSUCHUNG UND DER AENDERUNG
GETRENNT NACH EINEM HV UND
MEHREREN HV.

ALLE PATIENTEN

PATIENTEN MIT MEHRFACHER AENDERUNG DER SENSIBILITAET.

NAME	KENN-NUMMER
HEBBEN, HERMANN.	0109-69-14-02.06.23-28-49
ROLL, FRANZ, XAVER.	0120-69-14-23.05.37-69-49
MEIER, GEORG.	0161-69-14-28.04.31-54-49
WINKLER, FRANZ.	0166-69-14-19.11.97-94-49
WAGEGG, EDITH, HENDEL.	0180-69-14-27.02.29-28-99
ZITZELSBERGER, HELGA, MAGG.	0354-69-14-22.09.35-52-99
BALMANN, JOHANN.	0715-69-14-24.10.14-98-49
DE-LUCA, PETER.	0970-69-14-26.09.98-12-49
KLEIN, JOSEF.	1076-69-14-04.05.12-41-49
HELLMANN, WILHELM.	1090-69-14-14.04.21-29-49
HUTTERER, MATHILDE.	1386-69-14-13.12.28-34-99
MADRONIC, JOSE.	1406-69-14-17.01.14-52-49
PAZMANN, JOHANN.	1691-69-14-10.12.46-61-49
KOELBL, LUDWIG.	1811-70-14-01.03.28-43-49
HAFENMAYER, HANS.	1816-70-14-17.06.11-27-49
KOLB, KATHARINA, SCHUETZ.	2235-70-14-21.05.22-78-99
FLEISCHMANN, JOHANN.	5967-66-14-11.01.35-19-49
MICHAELIS, MICHAEL.	8607-68-14-30.03.99-55-49
GLONING, KARL.	9061-68-14-17.08.35-23-49
PUBERL, ALOIS.	0724-69-14-17.08.02-64-49
KAHLHAMMER, OTTO.	2621-70-14-02.02.12-38-49
HEIN, JOSEF.	2311-70-14-18.03.30-29-49
BURGHART, JOSEF.	2360-70-14-05.10.39-10-49

ZAHLE DER PATIENTEN, BEI DENEN BEI MEHRMALIGER BESTIMMUNG DER SENSIBILITÄT
EINE SENSIBILITÄTSAENDERUNG ERFOLGTE.

GETRENNT NACH MEDIKAMENTEN.

BERUECKSICHTIGUNG DES ZEITRAUMES ZWISCHEN DER ERSTEN UNTERSUCHUNG UND
DER AENDERUNG

GETRENNT NACH EINEM HV UND
MEHREREN HV.

ALLE PATIENTEN

EIN HEILVERFAHREN

MEDIKAMENT	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	SU
AEND. NACH											
1 MONAT	2	0	0	0	0	1	0	2	0	0	5
2 - 3 MONATEN	1	1	0	2	0	3	0	0	0	0	7
UEB. 3 MONATEN	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	5

MEHRERE HEILVERFAHREN

AEND. NACH											
1 MONAT	1	3	3	0	0	1	0	0	0	0	8
2 - 3 MONATEN	3	3	0	2	0	6	0	0	0	0	14
UEB. 3 MONATEN	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2

4. ERGEBNISSE

4.1. Abbildung der Computerlisten

Für jede der vorher im einzelnen aufgeführten Fragen wurde vom Computer eine Liste ausgedruckt. Am Kopf der Liste ist zunächst die Fragestellung wiedergegeben. Die Ergebnisse der Auswertung zeigen zum Teil eine einfache Aneinanderreihung der Auszählung, zum Teil sind sie in Form einer Tabelle gehalten. Die Namen der Patienten sind dann aufgeführt, wenn eine genaue Analyse an Hand der Krankengeschichte durchgeführt wurde.

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

In der Gesamtdatei wurden 1762 Personen erfaßt, die im Jahre 1970 wegen einer Tuberkulose stationär behandelt wurden. Wie aus den Computerlisten 1 und 4 zu ersehen ist, sind 307 Patienten (= 17,4 %) weniger als 25 Jahre alt, 802 (= 45,5 %) zwischen 26 und 50 Jahre, 653 Patienten (= 37,1 %) waren älter als 50 Jahre. Davon waren 650 zwischen 50 und 75 Jahre alt. Die Zahl der tuberkulösen Erkrankungen in der jüngeren Altersklasse ist relativ hoch. Es ist zu berücksichtigen, daß hier nur 10 Jahrgänge erfaßt sind, da keine Patienten unter 15 Jahre zur Behandlung in diese Klinik kommen. Dieser Sachverhalt zeigt sich auch in folgender Darstellung, errechnet man die Anzahl der Patienten pro Jahrgang. Auf Grund der groben Einteilung der Altersgruppen gibt die Tabelle 1 nur eine ungefähre Übersicht wieder.

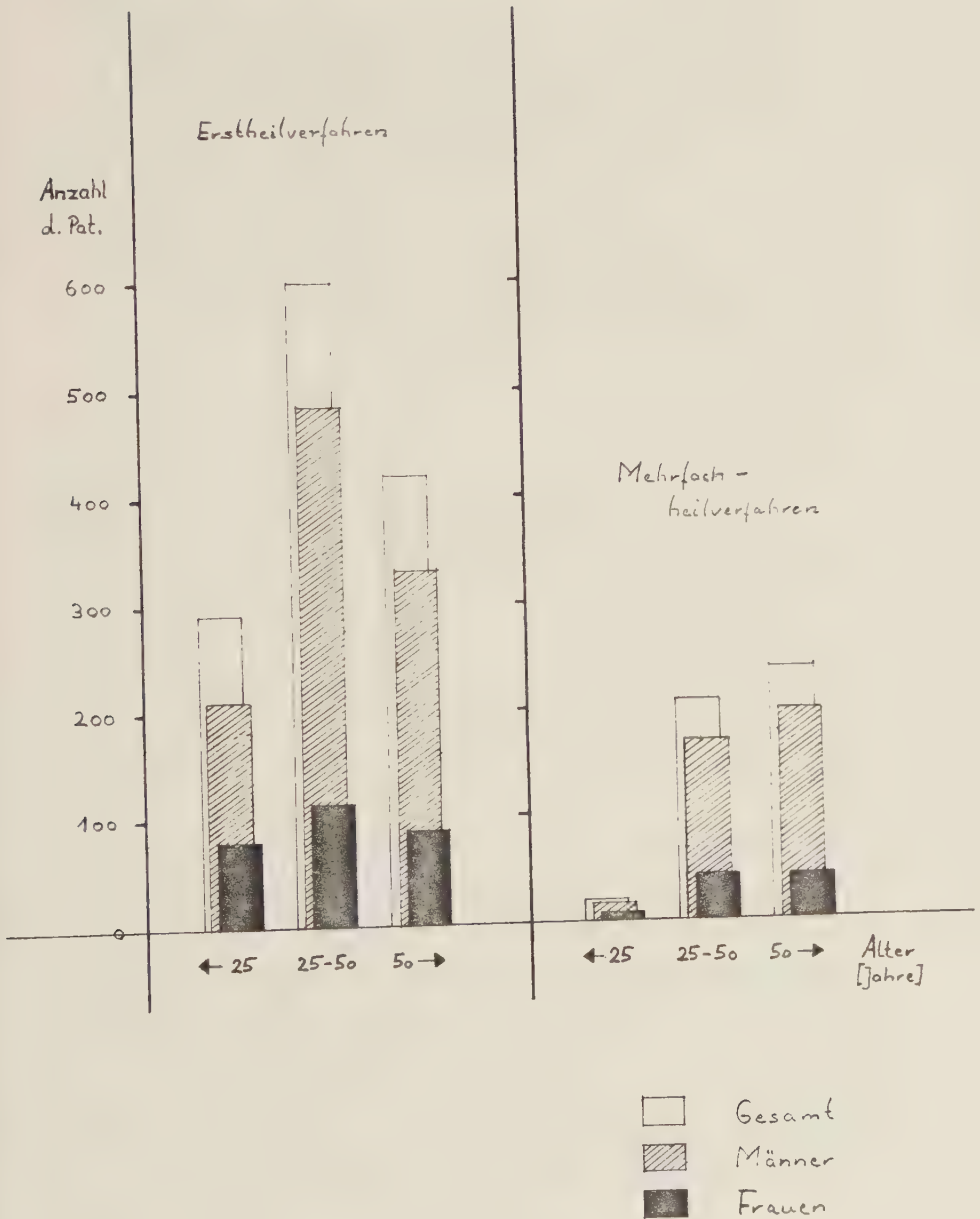
TABELLE 1

15 - 25 Jahre	=	307 Patienten
(10 Jahrgänge)	~	30 Pat. /Jahrgang
26 - 50 Jahre	=	802 Patienten
(25 Jahrgänge)	~	32 Pat. /Jahrgang
51 - 75 Jahre	=	650 Patienten
(25 Jahrgänge)	~	26 Pat. /Jahrgang

Das Verhältnis von Männern (79,4 %) zu Frauen (20,6 %) beträgt ungefähr 4 : 1.

Wie Abbildung 7 zeigt, ist bei den Erstheilverfahren die Zahl der Kranken am höchsten in der mittleren Altersgruppe. Bei den Mehrfachheilverfahren sind am häufigsten die Patienten über 50 Jahre betroffen. Die Zahl der Kranken unter 25 Jahren ist relativ gering. Damit ist eine deutliche Verschiebung der Erkrankungen an Tuberkulose in die höheren Altersgruppen gegeben.

ABBILDUNG 7



4.3. Allgemeine Übersicht der Ergebnisse von Sensibilitätsbestimmungen

Von den in der Gesamtdatetei erfaßten Patienten wurde in 989 Fällen eine Sensibilitätsbestimmung durchgeführt. Die restlichen Patienten schieden für die Bearbeitung aus: Entweder gelang es nur mikroskopisch, säurefeste Stäbchen nachzuweisen, oder es konnten während der Behandlung nie Tuberkelbakterien isoliert werden. Die folgende Zusammenstellung zeigt die Gesamtergebnisse der Untersuchung mit den Zahlen, bezogen auf die Gesamtheit der Bestimmungen:

TABELLE 2

Patienten mit Resistenzbestimmungen	989
davon zeigten Resistenz	221 = 22,4 %
Anzahl der Erstbehandlungen	704
davon zeigten Resistenz	69 = 9,8 %
Anzahl der Wiederholungsbehandlungen	285
davon zeigten Resistenz	152 = 53,3 %

4.4. Verteilung der Resistenzen auf die Medikamente

Die Verteilung der an den Resistenzen beteiligten Medikamente gibt Tabelle 3 wieder. Sie wurden getrennt nach Primär- und Sekundärresistenzen aufgeführt. Erwartungsgemäß dominierte Isoniazid, es folgten Streptomycin, Ethionamid und PAS. Es fällt auf, daß die Zahl der primären INH- und SM-Resistenzen ungefähr gleich groß ist, während bei den Sekundärresistenzen

Streptomycin eindeutig hinter Isoniazid zurücktritt. Auffallend hoch ist auch die Zahl der Sensibilitätsminderungen gegenüber Ethionamid und Rifampicin. Die Gründe dafür müssen noch diskutiert werden. Für Ethambutol, Pyrazinamid, Cycloserin und Thiocarlid fanden sich keine Primärresistenzen.

TABELLE 3

		nicht vorbe- handelt	vorbehandelt
Gesamt	395	98 (100 %)	297 (100 %)
INH	164 (41,5 %)	36 (37 %)	128 (43 %)
SM	104 (26,4 %)	31 (32 %)	73 (24 %)
PAS	33 (8,3 %)	10 (10 %)	23 (8 %)
RMP	7 (1,8 %)	4 (4 %)	3 (1 %)
EMB	22 (5,6 %)	0	22 (7,4 %)
ETH	44 (11,1 %)	15 (15 %)	29 (9,4 %)
PZA	1	0	1
CS	10 (2,5 %)	0	10 (5 %)
CM/VM	9	2	7
THCA	1	0	1

Inwieweit mit dem Vorliegen einer Resistenz gegenüber einem bestimmten Medikament man bei Erst- bzw. Mehrfachheilverfahren rechnen muß, zeigt Tabelle 4. Hier sind die Zahlen der Primär- bzw. Sekundärresistenzen gegenüber den einzelnen Mitteln, bezogen auf die Gesamtzahl der Erst- bzw. Wiederholungsbehandlungen wiedergegeben.

TABELLE 4

Medikament	Primärresistenzen	Sekundärresistenzen
INH	5,1 %	44,9 %
SM	4,4 %	25,6 %
PAS	1,4 %	8,1 %
RMP	0,6 %	1,1 %
EMB		7,7 %
ETH	2,1 %	10,2 %
CS		3,5 %
CM/VM	0,3 %	2,5 %

4.5. Resistenzergebnisse bei Erstheilverfahren

Zur stationären Aufnahme ohne Vorbehandlung kamen 704 Patienten. Diejenigen Kranken, die nur kurz anbehandelt (nicht länger als 14 Tage) waren, wurden in diese Zahl mit einbezogen. Zu Beginn der Behandlung wiesen 69, das sind 9,8 %, eine Resistenz gegen ein oder mehrere Medikamente auf. Diese Zahl ist hoch, und es bleibt zu untersuchen, welche Gründe es dafür geben mag.

Die Unterteilung der Primärresistenzen nach Einfach- und Mehrfachresistenzen und die Beteiligung der einzelnen Medikamente bzw. Medikamentenkombinationen geben die folgenden Tabellen wieder.

Die Aufteilung nach Einfach- und Mehrfachresistenz zeigt Tabelle 5.

TABELLE 5

resistent gegen 1 Mittel	49 = 6,9 %
resistent gegen 2 Mittel	13 = 1,9 %
resistent gegen 3 Mittel und mehr	7 = 1,0 %

Die Verteilung auf die Medikamente sieht folgendermaßen aus:

TABELLE 6

INH	18
SM	19
PAS	2
RMP	3
EMB	0
PZA	0
ETH	5
CS	0
CM/VM	2
Gesamt	49

Erheblich ist auch die Zahl der Zweifachresistenzen. Die Medikamentengruppen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

TABELLE 7

INH - SM	5
INH - ETH	5
INH - PAS	1
SM - PAS	1
PAS - ETH	1
Gesamt	13

In der Tabelle 8 sind die Primärresistenzen gegen 3 und mehr Medikamente zusammengefaßt:

TABELLE 8

INH - SM - PAS	2
INH - SM - ETH	2
INH - SM - PAS - ETH	2
INH - PAS - ETH - RMP	1
Gesamt	7

Eine vierfache Primärresistenz, wie wir sie in 3 Fällen herausfanden, ist nahezu unwahrscheinlich. In einem Fall ist eine längere ambulante Vorbehandlung mit Streptomycin und PAS nicht mit Sicherheit auszuschließen. Bei den zwei restlichen Fällen ergab sich jedoch auch bei nochmaliger Überprüfung der Anamnese kein Anhalt für eine vorherige Medikation.

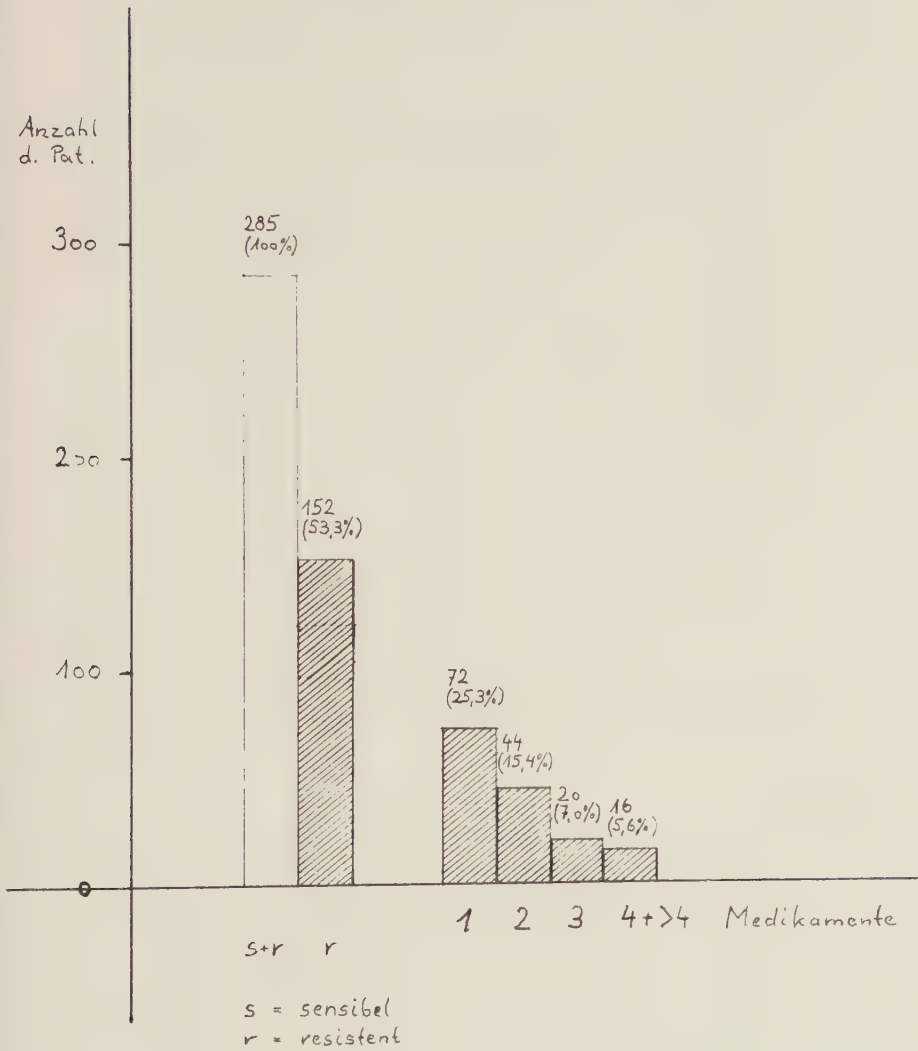
Zusammenfassend zeigen die Tabellen:

1. Die Häufigkeit der Mehrfachresistenzen ist auch bei Erstbehandlungen nicht gering.
2. Die Häufigkeit der primären Resistenzen gegenüber Isoniazid und Streptomycin überwiegen eindeutig und halten sich ungefähr die Waage.

4. 6. Resistenzergebnisse bei Mehrfachheilverfahren

Bei den Wiederholungsbehandlungen zeigte sich in 53,3 % der Fälle eine Resistenz. Die Verteilung der Resistenzen gegen eins, zwei, drei, vier und mehr Medikamente im Vergleich zur Gesamtzahl der Wiederholungsbehandlungen gibt Abbildung 8 wieder.

ABBILDUNG 8



Die Verteilung der Resistenzen auf die Medikamente, getrennt nach Mono-, Doppel-, Dreifach- und Polyresistenzen zeigen die folgenden Tabellen.

TABELLE 9

Beteiligung der einzelnen Medikamente bei den Monoresistenzen	
INH	52
SM	15
PAS	1
RMP	0
EMB	1
ETH	1
PZA	0
CS	0
CM / VM	2
Gesamt	72

Erwartungsgemäß dominiert auch hier die INH-Resistenz; es folgt mit Abstand die SM-Resistenz.

TABELLE 10

Diese Tabelle gibt die Häufigkeit der einzelnen Kombinationen wieder			
INH	-	SM	26
INH	-	ETH	8
INH	-	EMB	5
INH	-	PAS	3
SM	-	PAS	1
SM	-	ETH	1
Gesamt			44

Bei der Differenzierung der Zweifachresistenzen überwog die Kombination INH - SM mit 26 Fällen. Es folgten INH - ETH bei 8 Fällen, dann INH - EMB in 5 Fällen. Bemerkenswert ist, daß die Kombination INH - PAS seltener auftrat als INH - EMB.

Bei den Dreifachresistenzen liegt die Kombination INH - SM - PAS an der Spitze. Die übrige Aufteilung ist der Tabelle 11 zu entnehmen.

TABELLE 11

INH	-	SM	-	PAS	8
INH	-	SM	-	ETH	2
INH	-	EMB	-	ETH	2
INH	-	SM	-	CS	2
INH	-	PAS	-	ETH	1
INH	-	SM	-	EMB	1
INH	-	SM	-	RMP	1
INH	-	ETH	-	CS	1
INH	-	PAS	-	CS	1
INH	-	SM	-	CM	1
Gesamt					20

Betrachtet man das Verteilungsschema der Medikamente bei Resistenz gegen 4 und mehr Mittel, so ist über die Häufigkeit bestimmter Arzneimittelkombinationen kaum mehr eine Aussage möglich. Das Vorkommen der einzelnen Kombinationen trug rein zufälligen Charakter, resultierend aus der in früheren Heilverfahren bzw. während ambulanter Behandlung erhaltenen Chemotherapie. Eine gewisse Gesetzmäßigkeit fand sich lediglich darin, daß Isoniazid und Streptomycin in allen, PAS zum größten Teil in den Kombinationen enthalten waren.

Kreuzresistenz gegen Ethionamid bei erwiesener TB-I Anamnese konnte nur in 5 Fällen eindeutig nachgewiesen werden. Bei den anderen Fällen war die Ethionamid-Resistenz auf eine vormals erfolgte ETH-Gabe zurückzuführen. Weitere Kreuzresistenzen konnten nicht nachgewiesen werden.

4. 7. Ausdehnung des Krankheitsprozesses und Unterteilung in kavernöse und nicht kavernöse Prozesse unter Zugrundelegung der Röntgenbefunde bei der Aufnahme und ihre Beziehung zur Resistenz

Die Durchführung einer Analyse aller Lungentuberkulosen mit sekundärer Resistenz hinsichtlich ihrer Befundausdehnung sollte eine Aussage darüber ermöglichen, ob die Größe der tuberkulösen Läsionen entscheidende Faktoren für die Entstehung der Resistenz darstellen. Es sollte geprüft werden, ob überhaupt ein Zusammenhang zwischen der Resistenz gegen ein oder mehrere antibakterielle Medikamente und röntgenographischer Ausdehnung wie Kavernisierung zu suchen ist. Die Untersuchungen haben keine kausalen Zusammenhänge dieser Art gezeigt. Wegen mangelnder Konsequenzen wurde auf eine Darlegung der Ergebnisse verzichtet.

4. 8. Lokalisation der Tuberkulose und ihre Beziehung zur Resistenz

Es sollte untersucht werden, ob ein Unterschied der Resistenzhäufigkeit zwischen Lungentuberkulosen und anderen Tuberkuloseformen besteht. Die Lungentuberkulosen lagen bei den Wiederholungsheilverfahren mit 93,7 % bei weitem an der Spitze. Die extrapulmonalen Tuberkulosen waren mit 6,3 % (18 Fälle) betei-

ligt. Die geringe Zahl der Fälle ließ keine repräsentative Aussage zu. Somit erübrigt sich ein Vergleich bezüglich der Resistenzverhältnisse.

4.9. Resistenz und Typenbestimmung

Auch auf eine Analyse der Typenbestimmungen bei chemoresistenten Fällen wurde verzichtet, da wir fast ausschließlich *Mycobacterium tuberculosis* (Typus humanus) fanden. In 2 Fällen konnten atypische Mykobakterien nachgewiesen werden mit Resistenz gegen alle Tuberkulostatika außer Cycloserin. Die bovinen Tuberkulosen waren mit 5 Fällen beteiligt.

4.10. Änderung der Resistenzergebnisse während der aktuellen Behandlung

Es sollten hier die Ursachen für ein wechselndes Ergebnis der Resistenzprüfungen ermittelt werden. Dabei wurde nach folgenden Gesichtspunkten ausgewertet:

1. Resistenzentstehung auf Grund der Therapie
2. Differenz der Koloniezahlen
3. Technische Fehler

Zur Auswertung wurden nur die Fälle herangezogen, bei denen sich eine Änderung des Befundes von "sensibel" zu "resistent" ergab. Von den 22 Fällen (siehe Computerliste Nr. 17) schieden 7 aus, da eine mehrfache Änderung des Ergebnisses vorlag und sich keine eindeutige Resistenzentwicklung abzeichnete. Die Gründe sind zu suchen auf seiten des Patienten, der das Untersuchungsmaterial vorsätzlich vertauscht ebenso wie in der Fehlerbreite der Methodik von Resistenzbestimmungen. Bei weite-

ren 5 Fällen konnte die Ursache ebenfalls nicht geklärt werden.

ad 1) Unter der Therapie konnte bei 6 Patienten eine Resistenzentwicklung beobachtet werden. In 3 Fällen bestand eine Zwangslage auf Grund von Polyresistenzen, bei 2 Fällen lagen unbekannte Primärresistenzen vor. Ein Therapiefehler durch "Aufstokkung" bestand möglicherweise in einem Fall. Der Patient kam zum 1. Heilverfahren, er war nicht vorbehandelt. Die Therapie wurde eingeleitet mit Isoniazid, Streptomycin und PAS. Nachdem die erste Resistenzprüfung eine Primärresistenz gegenüber Streptomycin zeigte, wurde die Kombination umgestellt auf Isoniazid, PAS und Viomycin. Sechs Monate später zeigte sich auch eine Resistenz gegenüber Isoniazid. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorbehalt zu betrachten, da der Befund wegen zu geringen Kontrollwachstums nicht eindeutig zu beurteilen war.

ad 2) Änderung der Resistenzergebnisse bei Kulturen mit verschieden hoher Keimzahl ergab sich in drei Fällen. Die resistenten Populationen wurden kurz vor der Sputumkonversion isoliert, d.h. es standen höchstens 5 Kolonien für die Resistenzprüfung zur Verfügung. Zur Frage, inwieweit es sich hier um eine transitional-resistance handelt, sei auf die Untersuchung von A. ROTHHAMMER (44) verwiesen.

ad 3) Nachweisliche Verwechslung der Kultur bestand in einem Fall.

Zu diesem Thema sei noch ein Sonderfall aufgeführt, wo eindeutig zwei verschiedene Keime isoliert werden konnten. Die Ergebnisse der Resistenzbestimmungen zeigt Abbildung 9.

ABBILDUNG 9

	14.1.70	24.3.70	6.5.70	2.7.70	3.8.70
JNH	++	+++	(+)	++	+++
SM	-	(+)	-	+	+++
PAS	6	+	-	-	-
CS			-	-	
ETH	-	20	-	-	+
CM	-	-	10		-
EMB	+	++	✓	-	-
RMP	-	-	-	-	-
Kat.		+	+	Ø	
Kontr.	+++	++	+	+++	++

nicht ablesbar, da eindeutig
zwei verschiedene Keime
gewachsen



resistent



sensibel

Der Patient kam zum vierten Heilverfahren in die Klinik mit einer alten, beiderseitigen Lungentuberkulose mit multikavernösem Zerfall. Es ist denkbar, daß sich bei langer Vorbehandlung in den einzelnen Herden auf Grund verschiedener pathologisch-anatomischer Strukturen Keimpopulationen mit unterschiedlichem Resistenzmuster entwickeln. Inwieweit diese Hypothese zutreffen mag, oder ob es sich um einen Zufallsbefund handelt, bleibt zu untersuchen.

4.11. Einfluß der Chemoresistenz auf die Therapieergebnisse

Als Ziel der Tuberkulosebehandlung, und das gilt aus besonderen Gründen für die Patienten chemoresistenter Tuberkulosen, muß die Negativierung des Sputums in den Vordergrund gestellt werden. Zur Auswertung wurde das gesamte vorliegende Material chemoresistenter Fälle und zur Gegenüberstellung das aller sensiblen Fälle herangezogen und die Analyse allein unter dem Gesichtspunkt einer zeitlichen Limitierung hinsichtlich des Negativwerdens vorgenommen ohne Berücksichtigung der angewandten Therapie. Eine definitive Beurteilung der Erreichung von Keimfreiheit des Sputums unter Durchführung einer bestimmten Therapie war retrospektiv nicht möglich, da die den individuellen Resistenzverhältnissen der Patienten angepaßten und häufigen Änderungen unterworfenen Medikamentenkombinationen eine zu große Variabilität aufwiesen.

Um herauszufinden, ob ein signifikanter zeitlicher Unterschied bei der Negativierung des Sputums zwischen beiden Gruppen besteht, wurde die Gesamtzahl der chemoresistenten Fälle denen mit sensiblen Populationen gegenübergestellt.

TABELLE 12

	N	Sputumkonversion						D
		1	2	3	4	5	Ø	
sensibel	768	47,0 %	70,1 %	84,3 %	89,9 %	96,2 %	4,0 %	1,97
resistent	221	32,2 %	53,1 %	65,4 %	75,0 %	87,7 %	12,3 %	2,42

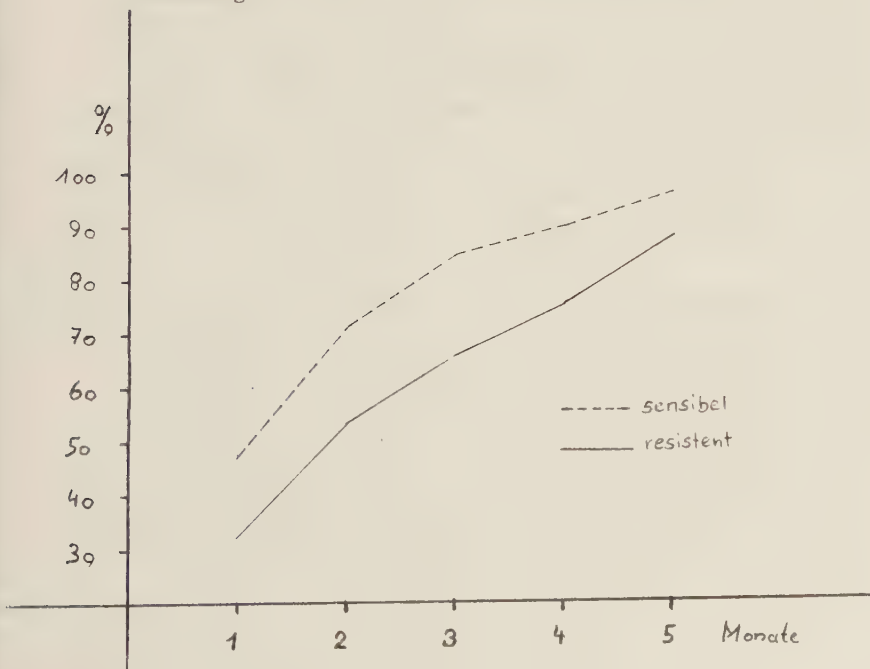
N = Anzahl der Patienten
 1 = Konversion im 1. Behandlungsmonat
 2 = Konversion im 2. Behandlungsmonat

3	=	Konversion im 3. Behandlungsmonat
4	=	Konversion im 4. Behandlungsmonat
5	=	Konversion im 5. Behandlungsmonat und später
Ø	=	Keine Konversion
D	=	Durchschnittliche Dauer in Monaten

Die Versagerquote der sensiblen Fälle liegt mit 4 % eindeutig unter dem entsprechenden Wert für die resistenten Fälle (12 %).

Beide Gruppen erreichen zwar im 1. Behandlungsmonat die höchste Negativierungsquote (sensibel = 47,0 %, resistent = 32,2 %), in den folgenden Monaten tritt jedoch eine leichte Verzögerung bei den resistenten Fällen im Vergleich zu den sensiblen ein. Im 4. und 5. Behandlungsmonat haben jedoch die Patienten mit Chemo-resistenz eine relativ höhere Negativierungsquote.

Die Geschwindigkeit der Sputumnegativierung veranschaulicht Abbildung 10.



Inwieweit es von Bedeutung ist, ob Mono- oder Mehrfachresistenzen vorliegen, zeigt Tabelle 13.

TABELLE 13

	N	Sputumkonversion						D
		1	2	3	4	5	Ø	
Einfachresistenz	121	42,1 %	62,8 %	72,7 %	81,8 %	91,7 %	8,3 %	2,17
Zweifachresistenz	57	26,3 %	47,4 %	59,7 %	72,0 %	86,0 %	14,0 %	2,61
Dreifachresistenz und > 3	43	14,0 %	34,9 %	53,5 %	60,5 %	79,1 %	20,9 %	2,94

Je mehr Resistenzen bei einem Patienten vorliegen, desto höher wird auch der Prozentsatz der Versagerquote (von 8,3 % auf 20,9 %). Die gleiche Tendenz zeigt auch die durchschnittliche Zeit bis zur Sputumkonversion (von 2,17 Monaten auf 2,94 Monate). Innerhalb der einzelnen Monatsrubriken fällt auf, daß bei den drei- und mehrfachresistenten der Anteil derer, die im 5. und späteren Behandlungsmonat die Sputumkonversion erreichen, mit 18,6 % am höchsten liegt. Das ist gewissermaßen ein "Nachholeffekt".

Um zu prüfen, inwieweit sich die Anzahl der Heilverfahren (Erst- bzw. Wiederholungsbehandlungen) bei den Chemoresistenzfällen auf die Geschwindigkeit der Sputumnegativierung auswirkt, wurde noch eine entsprechende Unterteilung vorgenommen. Es werden nur die Gesamtzahlen resistenter Fälle von Erst- und Wiederholungsbehandlungen aufgeführt. Die zusätzliche Aufteilung in Einfach- und Mehrfachresistenzen ließ keine weitergehenden Rückschlüsse zu.

TABELLE 14

	N	Sputumkonversion						D
		1	2	3	4	5	Ø	
1HV	69	37,7 %	59,4 %	73,9 %	82,6 %	92,8 %	7,2 %	2,27
MHV	152	30,3 %	50,7 %	61,9 %	71,7 %	85,5 %	14,5 %	2,49

Eine wichtige Differenz besteht hier bei den Therapieversagern. Mit 14,5 % ist der Anteil bei den Wiederholungsbehandlungen doppelt so hoch wie bei den Erstbehandlungen (7,2 %). Die Zahl der Therapieversager ist hierbei nicht bereinigt von den Fällen disziplinarischer Entlassung, Kurabbrüchen und wo Tod infolge anderer Krankheiten eintrat, wo also eine adäquate Therapie der Tuberkulose auf Grund äußerer Einflüsse nicht möglich war.

5. DISKUSSION

5.1. Anwendung von Datenverarbeitung

5.1.1. Datenerfassung

Es war dieser Arbeit die Aufgabe gestellt, an Hand des Krankengutes des Zentralkrankenhauses Gauting die Resistenzverhältnisse zu ermitteln. Es wurde dafür ein Computerprogramm erstellt, um auch in den kommenden Jahren schnell eine Analyse der Resistenzverhältnisse durchführen zu können und weiterhin mit diesem Arbeitsverfahren ein Resistenzregister aufzustellen.

In den letzten Jahren wurden immer mehr Anstrengungen und Versuche unternommen, den Computer auf dem Gebiet der Medizin überall dort einzusetzen, wo vorbestimmte, sich wiederholende Untersuchungen und Kontrollen erfolgen und somit eine große Zahl von Fakten und Daten zusammengetragen werden. Voraussetzung dafür ist, daß die Datenverarbeitungsprogramme Auswertungsschemata enthalten, die für einen längeren zukünftigen Zeitraum der Problemstellung Rechnung tragen. Des weiteren muß die personelle Voraussetzung für eine Erfassung und datenverarbeitungsgerechte Aufbereitung des Datenmaterials über die Untersuchungsperioden gegeben sein.

Grundsätzlich ist aus Gründen des Arbeitsaufwandes zu fordern, daß die Aufnahme, Speicherung und Dokumentation aller Patientendaten in solcher Form erfolgt, daß eine datenverarbeitungsgerechte Eingabe des Materials für medizinische Auswertungen ohne zusätzliche manuelle Umsetzungstätigkeit möglich ist. Diese organisatorische Prämisse ist in der Startphase von Auswer-

tungen mit Hilfe der Datenverarbeitung normalerweise nicht gegeben.

Die Dokumentation in dieser Arbeit erforderte ein manuelles System der Datenerfassung und einen großen Aufwand an Schreibarbeit beim Büropersonal wie auch bei den Ärzten. Bei der Organisation der Erfassungsbelege ist es gewöhnlich schwierig, einen exakten Standard über einen langen Zeitraum aufrechtzuerhalten. Das sich wiederholende, zur Routine werdende Umsetzen von Daten auf Lochbelege ist langweilig und ermüdend und birgt daher ein gewisses Fehlerrisiko in sich. Darüber hinaus bedeutet dieses Verfahren möglicherweise einen Verlust an Aktualität, falls die in der Periode anfallenden Daten nicht zeitgerecht umgesetzt werden können.

Meines Erachtens liegt in der Datenerfassung neben der inhaltlichen Gestaltung entsprechend der Problemstellung eine generelle organisatorische Problematik.

Die auftretenden Schwierigkeiten der exakten Datenerfassung und die Möglichkeiten eines Computers auf diesem Gebiet geben die Berichte von Gemeinschaftsstudien über einen kontrollierten Therapieversuch der Tuberkulose in Ostafrika und Großbritannien wieder (17, 51). Hier werden Befundbericht und Überweisungsschein an das Labor mit den für jeden Patienten erforderlichen Untersuchungen monatlich durch einen Flexowriter ausgedruckt, zum anderen werden alle Untersuchungsergebnisse gleichzeitig auf Magnetband gespeichert und sind jederzeit für weitere Untersuchungen abrufbar. Neben einer exakteren Erledigung der Basissschreibarbeiten konnte dadurch eine beträchtliche Ersparnis von Arbeitszeit des Labor- und Schreibpersonals erzielt werden.

5.1.2. Programmierung der Datenanalyse

In der Analyse des Datenmaterials sollen die speziellen Einsatzmöglichkeiten des Computers; Verarbeitung einer Vielzahl von Daten und deren variable programmierungsabhängige Kombinationen in kurzer Zeit genutzt werden. Die schnellen Rechenoperationen lohnen sich immer dann, wenn multifaktorielle Abhängigkeiten bestehen.

Auf dem Gebiet der Medizin besteht hier jedoch das Problem, vergleichbare, homogene Gruppen zu bilden aus einem Material, das viele nicht standardisierbare, individuelle Faktoren enthält. Es liegt im Wesen der Statistik, daß sie keine Aussage über den Einzelfall zuläßt.

"Die klinische Medizin baut sich auf den heterogensten Fundamenten auf, sie reicht von den Naturwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften" schreibt OBERHOFFER (30) zu den Voraussetzungen und Möglichkeiten der methodischen klinisch-therapeutischen Forschung.

Die Tuberkulose bietet auf Grund der langen Behandlungsdauer eine große Fülle an Befunden und Daten. Wenn man annimmt, daß die individuellen Einflüsse des Makroorganismus auf den Krankheitsverlauf relativ gering sind, können diese hinter den objektiv faßbaren, "fixen" Daten zurücktreten, aus denen dann ausreichend homogene, vergleichbare Gruppen gebildet werden können. Diese Annahme wurde für die Untersuchungen von Resistenzprüfungen, die als rein bakteriologische Befunde qualitativ und quantitativ faßbar sind, getroffen, und muß bei einer kritischen Beurteilung der Aussagekraft des Computerergebnisses berücksichtigt werden.

In dem vorliegenden Programm ist es uns noch nicht gelungen, komplexe Fragestellungen durchzuführen, wie es zum Beispiel bei der Frage nach den Ursachen der Resistenzentstehung und -häufigkeit der Fall ist. Kommunikationsschwierigkeiten sowie technische und finanzielle Probleme sind die Gründe dafür. Außerdem erfordert ein solches Programm einen hohen Einsatz von allen Beteiligten, und es stellt sich die Frage der Verhältnismäßigkeit, ob eine routinemäßige Überprüfung der Resistenzergebnisse, wie sie mit Hilfe dieses Programms für die nächsten Jahre geplant ist, diesen Aufwand rechtfertigt. Das bestehende Programm gibt uns die Möglichkeit, einen guten Überblick über Resistenzhäufigkeit und Änderungen der Sensibilitätsverhältnisse zu gewinnen. Es läßt damit wichtige Rückschlüsse für die Epidemiologie der Tuberkulose zu.

5.2. Ergebnisse

Die jüngste Übersicht von HORNE (24) läßt erkennen, daß die Zahl der primären Resistenzen bzw. der zu erwartenden Resistenzen bei Erstbehandlungen in europäischen Ländern zwischen 5 und 10 % liegen mag. Andere Autoren (1, 10, 21, 32, 47) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. 9,8 % Primärresistenzen bei dieser Untersuchung und 6,65 % der beiden vorhergehenden Jahre (23) stimmen damit überein.

Der Zuwachs von 3,25 % scheint jedoch sehr groß. Die Resistenzhäufigkeit bei den bisher nicht chemotherapeutisch Behandelten ist wegen der Unsicherheit der Angaben nicht ohne weiteres mit dem Begriff "primäre Resistenz" gleichzusetzen. Vor allem bei den Gastarbeitern ist nach unseren Erfahrungen eine genaue Erhebung der Chemotherapieanamnese sehr schwierig. Hinsichtlich

des Patientengutes blieb der Anteil der Gastarbeiter bei beiden Untersuchungen ziemlich konstant. Als weitere mögliche Ursachen blieben zu diskutieren unterschiedliche Ermittlungsverfahren oder auch veränderte Therapieverhältnisse. Beide Überlegungen führten zu keinem Ergebnis. Vielleicht ist die Differenz auch ein Ausdruck für die mögliche Fehlerbreite der Methodik von Resistenzbestimmungen. Diese Gesichtspunkte sind Erklärungsmöglichkeiten, eine eindeutige Klärung gelang uns jedoch nicht.

Den Anteil der primären Einfach-, Doppel- und Dreifachresistenzen mit 6,9, 1,9 bzw. 1,0 % konnte auch CANETTI (10) aufweisen (6,4, 2,4 bzw. 1,1 %). Interessant ist jedoch, daß die primäre Streptomycinresistenz mehr als doppelt so oft vorkommt wie die primäre Isoniazidresistenz (12, 24, 56). Es mag zweierlei Gründe geben: Einmal wird Streptomycin auch oft bei Allgemeininfektionen verabreicht und tritt somit bei der Tuberkulose als Primärresistenz in Erscheinung. Zum anderen ist bekannt, daß Isoniazid-resistente Keime ihre Katalaseaktivität verlieren und gleichzeitig eine Virulenzabschwächung erfahren, das heißt, eine Infektion mit Isoniazid-resistenten Stämmen führt seltener zur Erkrankung als eine Infektion mit sensiblen Keimen. (54) Daß der menschliche Organismus offenbar die Fähigkeit hat, virulenzgeschwächte Keime zu unterdrücken, legt eine interessante Beobachtung NOUFFLARDS (35) nahe. Er berichtet über einen Kranken mit sekundärer Resistenz gegenüber Isoniazid und Streptomycin, der sein Kind infiziert hat, wobei bei dem Kind eine primäre Resistenz nur gegenüber Streptomycin gefunden wurde. Diese und andere Beobachtungen (49) scheinen die These zu bestätigen. Bei unseren Untersuchungen waren die absoluten Zahlen der primären Isoniazid- und Streptomycinresistenzen gleich hoch. Bei den sekundären Resistenzen trat Streptomycin

jedoch eindeutig hinter Isoniazid zurück. Damit ist auch bei uns der relative Anteil der Streptomycin-Primärresistenzen zu den Streptomycin-Sekundärresistenzen sehr viel höher.

Bei den primären Doppelresistenzen fanden wir am häufigsten die Kombination INH - SM. Dieses Ergebnis ist leicht verständlich, da bei den Sekundärresistenzen, dem epidemiologischen Parameter für die Primärresistenzen, Isoniazid und Streptomycin am meisten betroffen waren. Die hohe Zahl der Ethionamidresistenzen mag ein Hinweis auf den noch bis in die letzten Jahre reichlichen Gebrauch von Thiosemicarbazone sein (12).

Gegenüber den übrigen Tuberkulostatika fand sich keine oder nur eine geringe Zahl von Primärresistenzen. Zum Teil wurden diese Medikamente nur in geringem Maße angewandt, zum Teil sind sie noch nicht so lange im Handel; es existiert also noch kein ausreichendes Potential von Stämmen mit sekundärer Chemoresistenz, von dem neue Infektionen ausgehen könnten. Bei den drei Rifampicinresistenzen liegt nur in einem Fall eine Primärresistenz vor. Als die Sensibilitätsbestimmungen durchgeführt wurden, wurde noch nach den damals gültigen minimalen Hemmkonzentrationen getestet, die nicht den in vivo erreichbaren Serumkonzentrationen entsprachen und damit zu niedrig angenommen wurden. Nach den jetzigen Beurteilungskriterien mit einer kritischen Konzentration von 32 mcg/ml wurden die Stämme als sensibel bezeichnet. An diesem Beispiel ist zu sehen, daß ein Vergleich von Resistenzergebnissen oft nur bedingt möglich ist. Die Bestimmungen zur Durchführung von Sensibilitätsprüfungen sind erst seit kurzer Zeit einheitlich festgelegt, bei Einführung eines neuen Medikamentes können sich die Beurteilungskriterien der Befunde noch ändern. Verbindliche Richtlinien für alle Laboratorien zur Methodik von Resistenzprüfungen sind

notwendig, will man vergleichbare Ergebnisse und ihre zentrale Registrierung erreichen (39, 41).

Da die Zahl der Erkrankungen mit primär chemoresistenten Keimen in direktem Verhältnis zur Anzahl der Ausscheider von sekundär resistenten Bakterien stehen dürfte, ist die Eliminierung dieser Infektionsquellen ein dringendes Gebot. Das erfordert ein komplexes Fallfindungsprogramm mit gesetzlich vorgeschriebener Röntgenreihenuntersuchung und die Durchführung einer adäquaten Chemotherapie mit überwachter Einnahme der Medikamente ebenso wie den verstärkten Einsatz bakteriologischer Untersuchungen. Auf die Notwendigkeit dieser Maßnahmen wurde mehrfach hingewiesen (2, 6, 31, 50).

Auf dem Gebiet der Sekundärresistenz mit den von verschiedenen Autoren angegebenen Werten (1955 - 1967 zwischen 30 und 81 % differierenden internationalen Angaben und den bei 51 % liegenden Werten von EULE (21) aus dem Jahre 1952 - 1963) stimmten die Untersuchungsergebnisse an unserer Klinik überein. Bei den chemotherapeutisch vorbehandelten Kranken konnte in den Jahren 1968 - 1969 (46) wie 1970 eine Resistenzquote von 53,3 % ermittelt werden. Bezogen auf die Gesamtzahl sekundär resistenter Fälle war auch bei uns die Beteiligung von Isoniazid (84 %) sehr hoch. Das entspricht den Erwartungen, da Isoniazid als das wohl bislang wirksamste Medikament immer eingesetzt wurde und somit in den Fällen, wo es nicht zur Sanierung kam, häufig zur Resistenz führte. Bezogen auf die Gesamtzahl der Wiederholungsbehandlungen zeigten 25,3 % eine Monoresistenz, 15,4 % doppelresistente Populationen. Damit liegen wir relativ günstig im Vergleich zu den Ergebnissen von RADENBACH 1968 (42). Bei der Aufgliederung der Doppelresistenzen ist bemerkenswert, daß eine Resistenz gegenüber der Kombination INH - PAS selte-

ner auftrat als gegen die Kombination INH - EMB. Seit der Einführung von Ethambutol im Jahre 1961 ist PAS weitgehend aus der Standardtherapie verdrängt worden. Bei Therapieversagern entwickelte sich häufig eine Resistenz. Diese Entwicklung ist inzwischen so weit fortgeschritten, daß die Anzahl der Ethambutolresistenzen diejenige der PAS-Resistenzen übertrifft.

Auffällig ist auch die Zahl kombinierter INH - ETH-Resistenzen. Eine Sensibilitätsminderung gegenüber Rifampicin findet sich abgesehen von einem Fall primärer Resistenz nur bei sekundären 3 -, 4 - fach und multiresistenten Keimen. Es wurde versucht, die Chroniker mit Hilfe von Rifampicin zu sanieren. Auf Grund der Mehrfachresistenz der Erregerpopulationen stand jedoch oft keine ausreichende Medikamentenkombination zur Verfügung. Die Zahl der Rifampicinresistenzen ist damit ein Gradmesser des Erfolgs derartiger Sanierungsversuche.

Die von verschiedenen Autoren (18, 22, 29, 43, 45, 59) geäußerten, oft differierenden Meinungen über die Ursache der noch immer großen Häufigkeit erworbener Chemoresistenz müssen dahingehend zusammengefaßt werden, daß Art und Durchführung der Behandlung fehlerhaft waren.

Oft wurde die pathologisch-anatomische Ausdehnung des Befundes als entscheidendes Kriterium für die Entstehung der Resistenz angeführt. Eine gewisse Bedeutung kann ihr wohl nicht abgesprochen werden. Unterschiedlich nach der Natur der Läsionen und ihrer anatomischen Struktur finden resistente Stämme ein günstiges Milieu für ihre Vermehrung, so daß es nach KREIS (28) zu einer besonders schnellen Resistenzentstehung und einem hohen Resistenzgrad kommt. Zudem ist es

oft nicht gewährleistet, daß das Chemotherapeutikum in vollem Maße durch die Kavernenwand bis zum Erreger vordringen kann. Auch CANETTI (9) weist darauf hin, daß durch bestimmte örtliche pathologisch-anatomische Gegebenheiten und dadurch bedingten großen Bakterienreichtum die Entwicklung einer Chemoresistenz gefördert wird. Untersuchungen von BOHN-STEDT (8) wie die Untersuchungen unseres Krankengutes hinsichtlich des röntgenologischen Befundes und der Kavernisierung von Tuberkulosen ließen jedoch keinerlei Schlüsse auf derartige Zusammenhänge zu. Selbst wenn Patienten ausgedehnte Befunde mit polyresistenten Erregern zeigten, war die Ursache dafür in einer mangelhaften Therapie bzw. fehlenden therapeutischen Möglichkeiten zu suchen. Auch Alter und Geschlecht stellten keine wesentlichen Faktoren für das Entstehen einer Resistenz dar. Daß ältere Patienten schwerer therapierbar und die Behandlungsergebnisse nicht so gut sind, ist bekannt, doch kann die Bakterienausscheidung durch eine planmäßige Therapie in den meisten Fällen ebenfalls beseitigt werden (48).

Über die untersuchten Fälle von sekundärer Chemoresistenz war hinsichtlich der Ursache der Resistenzentstehung ein generelles Urteil möglich. Die überwiegende Zahl der Patienten erhielt eine schlechte Chemotherapie. Bei der Betrachtung der Vorbehandlungen konnte man bis zu einem gewissen Grad die sukzessive Einführung der Medikamente und die Wandlung der Auffassungen über die Therapie der Tuberkulose in den vergangenen Jahren wiedererkennen. Die heute geltenden Grundsätze der Therapie waren noch zu wenig bekannt. Zumeist wurde keine ausreichende oder eine zeitlich zu kurze Dreierkombination gegeben, die Medikamente wurden häufig unterdosierte, oder es wurde ein zu schneller Wechsel vorgenommen; Resistenzbestimmungen wurden noch zu wenig durchgeführt und ihre Ergebnisse zu wenig beachtet.

Von seiten des Patienten standen mangelnde Krankheitseinsicht, unregelmäßige Einnahme der Medikamente bei Unverträglichkeit, Kurabbrüche und disziplinarische Entlassungen im Vordergrund.

Das oben Gesagte bezieht sich in unserem Fall fast ausschließlich auf die Vorbehandlung. Während der aktuellen Behandlung konnte nur 6 Mal eine Resistenzentwicklung beobachtet werden, wobei es sich in fünf Fällen um unvermeidbare Behandlungsfehler handelte. (s. auch S. 57 f)

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Qualitätssteigerung der Therapie stellen die Behandlungsergebnisse im Hinblick auf die Sputumkonversion dar. Inzwischen können alle behandelbaren Tuberkulosen in nahe 100 % der Fälle negativiert werden (25). Beim Vorliegen einer Resistenz erreichten 87,7 % die Sputumkonversion. Wenn man bedenkt, daß es sich bei der vorliegenden Analyse nicht um die prospektive Studie von Patientengruppen handelte, die nach bestimmten Gesichtspunkten ausgewählt und therapiert wurden, sondern daß das Krankengut durch völlige Inhomogenität, z. B. hinsichtlich des Befundes, der Resistenzverhältnisse und der angewandten Therapie gekennzeichnet war, scheinen unsere Behandlungserfolge sehr günstig, selbst bei Chemoresistenz gegen mehr als drei Medikamente konnte bei den Wiederholungsbehandlungen zunächst in 68,7 % der Fälle Keimfreiheit im Sputum erzielt werden. Wie lange die Sputumkonversion anhält, läßt sich noch nicht beurteilen. Nach NOVAK und JANCIK (36) trat eine Keimfreiheit des Sputums für längere Zeit in 17 % der Fälle ein, während sie bei 53 % nur vorübergehend war. Diese Ergebnisse hängen natürlich auch von der Häufigkeit der Kontrollen und der Qualität der bakteriologischen Untersuchungen ab.

Die Möglichkeiten einer weiteren Verbesserung der Behandlungsergebnisse sind aus den oben angeführten Feststellungen klar erkennbar. An erster Stelle muß die Gewährleistung einer korrekten Chemotherapie mit drei Medikamenten stehen, gegen die die Erreger des Patienten voll sensibel sind. Liegt das Ergebnis der Resistenzbestimmung noch nicht vor, sollte an Hand einer gründlichen Anamnese erforscht werden, welche Mittel der Patient noch nicht erhalten hat. Eine weitere wichtige Aufgabe besteht darin, die Krankheitseinsicht des einzelnen Patienten zu intensivieren und seine aktive Mitarbeit im Hinblick auf die korrekte Durchführung der Therapie zu sichern. Arzneimitelunverträglichkeiten, auftretende komplizierende Krankheiten können ebenso wie die psychische Labilität des Patienten einer konsequenten Durchführung einer Therapie gewisse Grenzen setzen; es ist jedoch nur unter möglichst strenger Einhaltung dieser Grundsätze das Ziel zu erreichen, die Anzahl der resistenten Stämme zu vermindern und einen größeren Erfolg bei der Bekämpfung der Tuberkulose zu sichern.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Häufigkeitsstudie über die primäre und sekundäre Chemoresistenz bei Tuberkulose wurden am Krankengut des Zentralkrankenhauses Gauting 2899 Resistenzbestimmungen bei 989 Patienten ausgewertet. Es fanden sich 9,8 % Primärresistenzen, die Resistenzquote der Wiederholungsbehandlungen lag bei 53,3 %. Resistenz gegenüber einem Medikament fand sich mit 6,9 % bei Erstbehandlungen und 25,3 % bei Wiederholungsbehandlungen am häufigsten. Doppelresistenz bei 15,4 % und Mehrfachresistenz gegen drei und mehr Medikamente bei 12,6 % der Patienten mit Mehrfachheilverfahren sind zu berücksichtigen. Weitaus am häufigsten fanden sich Resistenzen gegen Isoniazid, mit Abstand folgten die Streptomycinresistenzen. Eine Primärresistenz gegenüber Ethambutol trat nicht auf, dagegen fand sich ein Fall von primärer Rifampicinresistenz.

Resistenzentwicklungen wurden durch insuffiziente Chemotherapie verursacht; von seiten des Patienten stand mangelnde Krankheitseinsicht im Vordergrund. Ein direkter Zusammenhang zwischen pathologisch-anatomischen Besonderheiten des Befundes und der Resistenzentwicklung konnte nicht nachgewiesen werden. Trotz Vorliegens von Resistenzen gegen ein oder mehrere Mittel konnte in 87,7 % der Fälle Keimfreiheit des Sputums erreicht werden.

Um die Entstehung resistenter Bakterienpopulationen zu verhindern, muß die Behandlung mit einer Kombination von 3 Mitteln in ausreichender Dosierung erfolgen, die sich in der Resistenzprüfung als wirksam erwiesen haben. Organisatorische Fragen wie Registrierung der Medikation und zentrale Registrierung von Resistenzergebnissen können zu einer Verbesserung der Verhältnisse beitragen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRECHT, J. et al.: Ergebnisse routinemäßiger Resistenzbestimmungen an Tuberkulosebakterien aus den Jahren 1955 - 1966
Prax. Pneumol. 21 (1967) 479-485
2. BLAHA, H.: Instruktionen für Ärzte und Schwestern über die Einnahme von Tuberkuloseheilmitteln
Prax. Pneumol. 24 (1970) 253
3. BLAHA, H. und F. CUJNIK: Datenverarbeitung der Chemotherapieergebnisse
Pneumonologie - Pneumology 145 (1971) 352-360
4. BLAHA, H. und F. CUJNIK: Elektronische Datenverarbeitung bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse der Lungentuberkulose
Bericht von der XXI. Konferenz der IUAT in Moskau 12. 7. - 16. 7. 1971 (im Druck)
5. BLAHA, H. et al.: Einige Bemerkungen zur ambulanten Chemotherapie der Tuberkulose
Z. Allgemeinmed. 44 (1968) 105
6. BLAHA, H. und K. F. PETERSEN: Tuberkulosetherapie
Fortschr. Med. 87 (1969) 571-580, 610-613
7. BLAHA, H.: Persönliche Mitteilung
8. BOHNSTEDT, B.: Die Häufigkeit von primärer und sekundärer Chemoresistenz bei Lungentuberkulose im Krankengut der Zentralklinik Bad Berka in den Jahren 1964 - 68 und deren Auswirkungen auf das Behandlungsergebnis
Dissertation, Erfurt 1971
9. CANETTI, G.: Die Resistenz der Tuberkelbakterien in tuberkulösen Läsionen
Ref. Zbl. ges. Tbk.forsch. 87 (1960-1961) 262-263
10. CANETTI, G.: Present Aspects of Bacterial Resistance in Tuberculosis
Amer. Rev. Resp. Dis. 92 (1965) 687-703

11. CANETTI, G. et al.: Advances in Techniques of Testing Mycobacterial Drug Sensitivity and the Use of Sensitivity Tests in Tuberculosis Control Programmes
Bull. Wld. Hlth. Org. 41 (1969) 21-43
12. CANETTI, G. et al.: Gegenwärtiger Stand der primären Resistenz bei erwachsenen Lungentuberkulosekranken in Frankreich
Rev. Tuberc. 31 (1967) 433-474
13. CROFTON, J.: La signification clinique des mesures de la résistance bactérienne
Bull. Int. Un. Tuberc. 27 (1957) 273-279
14. CROFTON, J.: s. Eule, H. (20)
15. CROFTON, J.: Treatment of Patients with Drug-Resistance in Economically Developed Countries
Tubercle Supplement, März 1969
16. DEUTSCHES ZENTRALKOMITEE zur Bekämpfung der Tuberkulose, Arbeitsausschuß für Laboratoriumsmethoden: Empfehlungen zur Methodik und Bewertung von Resistenzbestimmungen bei Tuberkulose-Bakterien
Neufassung 1966
17. DEVINE, M. et al.: Computer-Aided Procedures in a Multi - Centre co - operative Controlled Clinical Trial in Pulmonary Tuberculosis
Tubercle 52 (1971) 199-218
18. DISSMANN, E.: Ursachen von Mißerfolgen der Chemotherapie bei Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 138 (1968) 17-24
19. DISSMANN, E.: Probleme der ambulanten medikamentösen Tuberkulosebehandlung
Vortrag im ZKH Gauting vom 24. 2. 1971
20. EULE, H.: Gegenwärtiger Stand der Chemotherapie der Lungentuberkulose und ihre weitere Perspektive
Z. Erkr. Atmungsorg. 134 (1971) 313-360
21. EULE, H.: Die klinische Bedeutung der Resistenz gegen die klassischen Tuberkulostatika
Z. Tbk. 123 (1968) 319-324

22. Ganguin, H.G.: Ursachen von Mißerfolgen der Chemotherapie bei Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 138 (1968) 48-50
23. GÖTTINGER, H.: Die Resistenzverhältnisse bei Erstheilverfahren für Tuberkulose im Zentralkrankenhaus Gauting
Dissertation (noch in Bearbeitung)
24. HORNE, N.W.: Drug-Resistant Tuberculosis: A Review of the World Situation
Tubercle Supplement 50 (1969) 2-12
25. JANCIK, E.: Bilanz der Chemotherapie der Tuberkulose
Pneumologie - Pneumology 145 (1971) 305-323
26. JANCIK, E.: s. Eule, H. (20)
27. KOSSIAKOFF, M.G.: s. Kreis, B. (28)
28. KREIS, B.: Résistance et survivance du bacille tuberculeux aux médicaments antibacillaires
Paris: Masson et Cie (1966) VII
29. LANGER, C.: Ursachen von Mißerfolgen der Chemotherapie bei Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 138 (1968) 37-41
30. MARTINI, P., G. OBERHOFFER, E. WELTE: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung
4. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)
31. MELJER, J.: Epidemiologische Maßnahmen bei zurückgehender Tuberkulosehäufigkeit
Fortschr. Med. 88 (1970) 322
32. MEISSNER, G.: Die epidemiologische Situation der menschlichen Tuberkulose
Ref. Prax. Pneumol. 22 (1968) 336
33. MITCHISON, D.A.: Primary Drug Resistance
Bull. Int. Un. Tuberc. 32 (1962) 81-89
34. NASSAL, J. und K.F. PETERSEN: Ergebnis der Sensibilitätsprüfung bei humanen, bovinen und aviären Tuberkulosebakterien
Tuberkulosearzt 15 (1961) 589-597

35. NOUFFLARD: s. Urbanczik, G. (54)
36. NOVAK, M. und E. JANCIK: Sputumkonversion bei chronischer Tuberkulose mit polyresistenten Bakterien
Ref. Zbl. ges. Tbk.forsch. 99 (1965) 107
37. PETERSEN, K.F.: Bakteriologische Methoden zur Steuerung und Überwachung der Chemotherapie der Tuberkulose
Dtsch. Med. J. 22 (1971) 53-56
38. PETERSEN, K.F.: Tuberkulose in der Bundesrepublik Deutschland
Fortschr. Med. 88 (1970) 311-313
39. PETERSEN, K.F.: Informationsgespräch über praktische Probleme der Sensibilitätsprüfung von Tuberkelbakterien gegen Antituberkulosemittel am 13. Dezember 1968 im Zentralkrankenhaus Gauting
Prax. Pneumol. 23 (1969) 345-351
40. PETERSEN, K.F.: Die Bedeutung der "qualifizierten Erregerdiagnose" für die Bekämpfung der Tuberkulose
MMW 112 (1970) 992-993
41. PETERSEN, K.F.: Laboratoriumsdiagnose der Tuberkulose
Z. Allgemeinmed. 44 (1968) 114-115
42. RADENBACH, K.L.: s. Eule, H. (20)
43. RINK, A.: Ursachen von Mißerfolgen der Chemotherapie bei Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 138 (1968) 24-37
44. ROTHHAMMER, A.: Resistenzbestimmungen bei geringen Koloniezahlen
Dissertation (noch in Bearbeitung)
45. SCHAICH, W.: Das Rezidiv nach konservativer Behandlung der Lungentuberkulose
Prax. Pneumol. 18 (1964) 338-346
46. SEUS, G.: Resistenzverhältnisse bei Wiederholungsheilverfahren im Zentralkrankenhaus Gauting
Dissertation (noch in Bearbeitung)
47. SIGHART, H.: Epidemiologische und klinische Bedeutung der resistenten Tuberkelbakterien
Wiener Med. Wschr. (1968) 923-925

48. STEINBRÜCK, P.: Die Tuberkulose im höheren Alter in
epidemiologischer und klinischer Sicht
Z. Tbk. 121 (1964) 231
49. STYBLO, K. et al.: The Transmission of Tubercle Bacilli
Bull. Int. Un. Tuberc. 42 (1969) 5-104
50. STYBLO, K.: Tuberkulosebekämpfungsprogramme
Fortschr. Med. 88 (1970) 320-322
51. TALL, R. and M. DEVINE: The Use of a Computer in the
Organization of a Large - Scale Co - operative
Controlled Clinical Trial in the Treatment of
Pulmonary Tuberculosis
Bull. Wld. Hlth. Org. 43 (1970) 127-141
52. TRNKA, L.: Probleme der Resistenz
in: Neue Wege der Tuberkulosetherapie
Pneumonologie - Pneumology Supplement (1970) 26-31
53. URBANCZIK, G.: Diskussion zu "chronische Tuberkulose"
s. Eule, H. (20)
54. URBANCZIK, G.: Die Chemotherapie der Tuberkulose als
epidemiologischer Faktor
Fortschr. Med. 88 (1970) 314-318
55. URBANCZIK, G. et al.: Vergleichsstudie: Streptomycin,
Isoniazid (Ethambutol) gegenüber Rifampicin,
Isoniazid (Ethambutol)
Pneumonologie - Pneumology 145 (1971) 371-374
56. VIRCHOW, Chr.: Aktuelle Tuberkulosetherapie
MMW 111 (1969) 1717-1722
57. WALTER, A. und L. HEILMEYER: Antibiotikafibel
3. Aufl. Georg-Thieme-Verlag Stuttgart (1969)
58. ZELLHUBER, M.: Persönliche Mitteilung an Prof. Blaha
59. ZIERSKI, M.: Ursachen von Mißerfolgen der Chemotherapie
bei Tuberkulose
Beitr. Klin. Tuberk. 138 (1968) 44-48

Herrn Professor Dr. med. H. BLAHA danke ich für die Überlassung des Themas und für die zahlreichen Hinweise zur Bearbeitung der Thematik recht herzlich.

Herrn Professor Dr. med. K.F. PETERSEN bin ich dankbar für Korrekturen und wertvolle Anregungen.

Für Literaturhinweise und Ratschläge möchte ich auch Herrn Dr. med. R. URBANCZIK danken.

Weiterhin gilt mein Dank der Bundesfachschule für maschinelle Datenverarbeitung des Deutschen Gewerkschaftsbundes in Düsseldorf, mit deren Hilfe und großzügiger Unterstützung das Computerprogramm erstellt wurde.

LEBENS LAUF

Am 15. Mai 1948 wurde ich als Tochter der Eheleute Fritz und Gerda Hinkmann, geb. Standop, in Fröndenberg, Kreis Unna, geboren. 1954 trat ich in die Volksschule zu Letmathe - Untergrüne ein. Ab Frühjahr 1958 besuchte ich das Neusprachliche Mädchengymnasium in Iserlohn, an dem ich am 8. Nov. 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1967 begann ich an der Universität München mit dem Medizinstudium. Hier legte ich im Herbst 1968 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1969 die ärztliche Vorprüfung ab.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 2. August 1973.

Am 15

Gerda

gebore

grüne

Mädel

die R

Im Sc

mit d

turwi

Vorp

Das :

